

DAS PRIMÄRE GALLENBLASENKARZINOM

Gebhard Weber

1970

Aus der Krankenanstalt des Dritten Ordens
München - Nymphenburg
Leitender Arzt: Dr. Anton Weidinger

DAS PRIMÄRE GALLENBLASENKARZINOM

INAUGURAL-- DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Gebhard Weber

aus Würzburg

München 1970

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. F. Rueff
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. R. Zenker
Dekan:	Prof. Dr. E. Kraft

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juni 1970



ÜBERSICHT

Das primäre Gallenblasenkarzinom.

A. Einleitung	Seite 1
1. Die Besonderheit der Anzahl von 63 Karzinomfällen	2
2. Die Stellung des primären Gallenblasen- karzinomes unter den Krebserkrankungen.	4
B. Pathogenetische und pathologisch-histologische Betrachtungen über das primäre Gallenblasenkarzinom.	7
1. Die Entstehung.	7
a. Allgemeine Bedingungen für die Entwicklung eines Karzinomes (formale Genese).	7
Die Determinationsphase	7
Die Realisationsphase	8
Der „Deelman-Effekt“	8
Die Sonderstellung der mechanischen Schädigung	8
Die Präkanzerose	9
Die Disposition	9
Theorien der formalen Genese	10
Zusammenfassung der formalen Genese	12
b. Spezielle Betrachtungen über die Entwicklung des Gallenblasenkarzinomes (kausale Genese).	13
Die Gallensteine im Rahmen der kausalen Genese:	13
Die Gallensteine und der chronische Reiz	13
Krebserkrankung und Steinbefund	13
Steinbefund und Krebserkrankung	15
Experimente	16
Ursachen der Konkomitanz von Krebsleiden und Steinbefall	17
Die Gallensteine und die Stauungsgallenblase	20
Die Entstehung der Stauung durch Steine	20
Steinbildung durch Stauung	20

Die Gallensteine und die Entzündung der Gallenblase	21
Steinbildung als Folge einer Entzündung	21
Der Einfluß der Steine auf die Gallen- blasenentzündung	21
Die Gallensteine im Rahmen der kausalen Genese (Zusammenfassung).	22
Die Gallenstauung im Rahmen der kausalen Genese :	23
Die Entstehung der Gallenstauung	23
Folgeerscheinungen der Stauung	24
Die Gallenstauung im Rahmen der kausalen Genese (Zusammenfassung).	25
Die chronische Entzündung im Rahmen der kausalen Genese.	26
Der zyklische Verlauf der Realisationsphase	30
Die Phase der Determination	32
Fehlleitungen von Stoffwechselvorgängen als Faktoren der Determinationsphase.	32
Die Bedeutung der unverseifbaren Sub- stanzen der Galle.	33
Die Dyscholie als Faktor der Determi- nationsphase.	35
Ursachen der Dyscholie	35
Die zentrale Stellung der Dyscholie	38
Das präkanzeröse Stadium	39
Die inneren Einflüsse bei der Entstehung	41
Die Disposition	41
Die Erbbedingtheit	46
2. Pathologisch-histologische Betrachtungen	49
a. Die makroskopischen Wachstumstypen	49
b. Die histologische Unterteilung	50
3. Die Metastasierung	53
a. Die Ausbreitungswege	53
b. Die Metastasenstreuung	55

C. Die Klinik des primären Gallenblasenkarzinomes	57
1. Das Krankengut	57
2. Anamnese	57
Heredität	57
Frühere Erkrankungen und Ereignisse	61
Geschlechtsverteilung	65
Altersverteilung	65
Symptomatik	72
3. Befund	81
Untersuchungsbefund	81
Laboratoriumsuntersuchung	84
4. Diagnosestellung	91
5. Therapiemöglichkeit und Lebenserwartung	97
6. Die Operation als prophylaktische Maßnahme	100
D. Das primäre Gallenblasenkarzinom - Zusammenfassung	104
E. Literaturverzeichnis	

Einleitung.

Sinn und Zweck der vorliegenden Arbeit ist es, an Hand des Krankengutes aus der Chirurgischen Abteilung der Krankenanstalt des Dritten Ordens in München einen zusammenfassenden und ergänzenden Überblick über das primäre Gallenblasenkarzinom zu schaffen.

In den Jahren 1950 bis 1966 sind in dem Krankengut 3 180 Gallenblasenranke verzeichnet. Davon mußten 2 682 Patienten einer Gallenblasenoperation zugeführt werden. Neben 14 Fällen eines Krebses des Gallenganges befanden sich darunter 63 gesicherte primäre Gallenblasenkarzinome.

Im ersten Teil der Arbeit wird besonders auf die Genese des primären Gallenblasenkarzinomes eingegangen und versucht, die wichtigsten Faktoren und Beziehungen der Krebsentstehung aufzuzeigen. Daneben finden sich Betrachtungen über die Histologie und die Ausbreitungsformen des Gallenblasenmalignoms.

Der zweite Teil befaßt sich ausschließlich mit dem klinischen Bild des Karzinoms, der Symptomatik, der Diagnostik und der Therapie, wobei besonders die Frage der prophylaktischen Frühoperation Beachtung findet.

Die Besonderheit der Anzahl von 63 Karzinomfällen.

Über das primäre Gallenblasenkarzinom sind seit der ersten Veröffentlichung von STOLL zahlreiche Mitteilungen erschienen. In den letzten 30 Jahren reicht die Anzahl der beschriebenen und ausgewerteten Fälle von 158 bei WEYER bis zu einzelnen Ergänzungen. In der nachfolgenden Tabelle 1 ist ein kurzer Einblick in die Anzahl dieser aufgezeichneten Fälle gegeben.

Mit Ausnahme der Veröffentlichung von GRADISCHNIG sind alle Mitteilungen mit mehr als 63 Krebsfällen Sammelstatistiken, die ein riesiges Krankengut vieler Jahre umfassen. So sind zum Beispiel die 158 Krebserkrankungen bei WEYER aus dem Krankengut von 8 100 Gallenkranken, die innerhalb von 54 Jahren an der Gießener Klinik operiert wurden, ermittelt worden. FAHIM fand seine 151 Krebsfälle in dem Krankengut der Mayo-Klinik, in einem Zeitraum von 41 Jahren. BOSSART fand das Anschauungsmaterial in Krankenaufzeichnungen aus 43 Jahren, THORBJARNARSON in solchen aus 26 Jahren und MARSHALL innerhalb von 23 Jahren.

Anbetracht dieser Tatsache sind die 63 in dieser Arbeit vorgestellten Fälle eines primären Gallenblasenkarzinomes - sie stammen aus dem 17jährigen Operationsgut von 2 682 Patienten - eine nicht zu übersehende Anzahl.

Verfasser Anzahl der veröffentlichten Fälle
eines Gallenblasenkarzinoms.

WEYER, A.G.	158
FAHIM und Mitarb.	151
THORBJARNARSON, B.	90
DERJUGINA, A.V.	87
GRADISCHNIG, R.	81
BOSSART und Mitarb.	76
BURDETTE, W.J.	74
GLENN, F.	72
MARSHALL, S.	71
RIVKIN, L.M.	52
DONHAUSER, J.	52
JONES, C.J.	50
ARNER, C.	49
DENCK, H.	42
PORTWICH, F.	35
GOLDENBERG, J.S.	30
RUSSELL, Ch.W.	29
DIAZ, S.J.	29
STEEPER, J.R.	28
SAWYER, C.D.	27
ARMINSKI, Th.C.	25
BAISTROCCHI, J.	22
CIARDELLO, A.	20
HORWITZ, A.	20
NEIDECK, J.	14
MCCURDY, R.E.	11
BARBOSA, E.	10
ANDREJEVIC, M.	10
di GRAZIA, G.	7

Tab. 1

Anzahl und Verfasser der seit 1949 veröffentlichten
Fälle eines Gallenblasenkarzinomes.

Die Stellung des primären Gallenblasenkarzinomes unter den Krebserkrankungen.

Noch 190 Jahre nach dem ersten Bericht über drei Fälle eines primären Gallenblasenkarzinomes durch STOLL ist die Diagnose eines operablen Krebses der Gallenblase fast immer ein Zufallsbefund. Zahlreiche Kliniker haben versucht, durch sorgfältige Analyse des klinischen Bildes und unter Ausnutzung der modernsten diagnostischen Möglichkeiten, eine Frühdiagnose dieses Krebsleidens zu erreichen. Bis heute ist es aber nicht gelungen, einen wertvollen Anhaltspunkt zu finden und eine rechtzeitige Diagnose herbeizuführen.

REIFFERSCHIED gibt an, daß bei 70% dieser Karzinomkranken die richtige Diagnose erst dann gestellt wird, wenn der Tumor bereits expansiv und infiltrierend die Nachbarorgane befallen und regionäre Lymphknotenmetastasen abgesiedelt hat. Dieser Mitteilung schließen sich SHERLOCK, THORBJARNARSON und GLENN an, die in ihrem Krankengut Werte von 65% bis 70,1% finden konnten.

Noch deutlicher zeigt die durchschnittliche Überlebensdauer derer, die noch einer Operation zugeführt werden konnten, die infauste Prognose dieses Karzinoms auf.

LICHTMAN vermerkt, daß nur 1,5% aller operierten Patienten die 3-Jahresgrenze überleben. Die durchschnittliche Überlebensdauer wird mit 2,4 bis 11,3 Monaten angegeben (KOLLWITZ, LICHTMAN, KRAMER, REIFFERSCHIED).

Hinsichtlich seiner Häufigkeit steht dabei das Gallenblasenkarzinom hinter den Krebsen von Magen, Uterus, Dünn- und Dickdarm, Bronchus und Mamma an der 6.Stelle aller malignen Geschwülste (HYDEN).

Nach den Angaben von WEYER, GRADISCHNIG, HYDEN, PORTWICH und STÖSSEL hat darüber hinaus das primäre Gallenblasenkarzinom innerhalb der letzten 20 Jahre an Frequenz zugenommen. In der nachfolgenden Tabelle sind einige Hundertsätze des Gallenblasenkrebses von den zur Sektion kommenden Karzinomfällen aus verschiedenen Jahren aufgezeigt. Deutlich ist der Anstieg des Prozentsatzes ab dem Jahre 1950 ersichtlich.

Jahrgang	Verfasser	Anteil am Sektionsgut
1936	SIMON	3,34%
1938	LICHTMAN	3,70%
1939	DICK	3,70%
1947	HASLHOFER	3,50%
1948	WALTHER	2,10%
1950	HYDEN	5,65%
1958	KAUFMANN	5 - 7%
1961	SCHNEIDERBAUR	5,80%

Tab. 2

Anteil des primären Gallenblasenkarzinomes von 100 zur Sektion kommenden Karzinomfällen in den Jahren 1936 bis 1961 .

Auf Grund dieser Tatsachen nimmt heute das primäre Gal-

lenblasenkarzinom unter allen Krebserkrankungen eine besondere Stellung ein: Die wahrscheinliche Diagnose dieses relativ häufigen Krebses bedeutet in den meisten Fällen zugleich Inoperabilität der Geschwulst. Wenn trotzdem noch ein Eingriff vorgenommen werden kann, so läßt sich auch dann die Prognose des Leidens nicht bessern.

KEHR führt 1914 in seinem Beitrag an, „daß sich zur Behandlung des Gallenblasenkarzinoms bei den Ärzten der umgekehrte Vorgang durchsetzen soll, nicht zuerst die Diagnose und dann die Therapie, sondern zuerst die Therapie und dann die Diagnose“.

Um eine gezielte Therapie durchführen zu können, bedarf es aber einer exakten diagnostischen Aussage. Die Förderung dieser Diagnose allein ist die einzige Möglichkeit, die Prognose des primären Gallenblasenkarzinomes entscheidend zu verbessern.

Dieser Aufgabe sollen auch die Bemühungen dieser Arbeit dienen.

Pathogenetische und pathologisch-histologische Betrachtungen über das primäre Gallenblasenkarzinom.

1. Die Entstehung des primären Gallenblasenkarzinomes.

a. Allgemeine Bedingungen für die Entwicklung eines Karzinomes (formale Genese).

Ein entscheidender Schritt zur Ergründung des primären Gallenblasenkarzinomes würde die Kenntnis der Entstehung dieses Krebses sein. Wie bei allen anderen Krebserkrankungen lassen sich aber auch hier keine eindeutigen, sondern nur theoretische Aussagen machen, zumal sich die Kanzerogenese nicht auf einen einzigen Faktor, sondern auf die Summe zeitlich aufeinanderfolgender oder synchron verlaufender Einflüsse zurückführen läßt. Dabei muß auch bei der Entstehung des Gallenblasentumors, ebenso wie bei der Entwicklung aller anderen malignen Geschwülste, die Phase der Determination von der Phase der Realisation unterschieden werden (HAMPERL, BECKER).

Die Determinationsphase.

Langfristige Einwirkung spezifischer Noxen führt zu Veränderungen im Gewebe und zur Bildung einer Geschwulstanlage, zur Determination von Zellen zu geschwulstmäßigem Wachstum. Diese spezifischen Schädigungen können exogener oder endogener Art sein. Entscheidend für die Phase der Determination ist lediglich die wiederholte, chronische Wirkung des cancerogenen Reizes auf das Gewebe.

Die Realisationsphase.

Hat sich infolge spezifischer Reize eine Geschwulstanlage entwickelt, können auf diesem vorbereiteten Boden chronische, unspezifische Einflüsse die entgültige Verwirklichung einer Geschwulst herbeiführen. Dieser letzte Vorgang bestimmt das Geschehen in der zweiten Kanzerogenese-
phase, der Realisationsphase.

Beide Phasen, die Determination und die Realisation laufen synchron ab und nicht zeitlich nachgeordnet. So erklärt sich auch, daß die Realisation beschleunigend in das Entartungsgeschehen eingreifen kann.

Der „Deelmann-Effekt“.

Das einmalige, also nicht chronische Eingreifen eines unspezifischen Reizes kann nur dann ein Geschwulstwachstum verwirklichen, wenn die Determination bereits vollkommen abgeschlossen ist. Dieser Vorgang ist unter der Bezeichnung „Deelmann-Effekt“ bekannt. Er besagt also, daß nach einer einmaligen Schädigung auf dem Boden einer bereits vorbestimmten Krebsanlage ein bösartiger Tumor entstehen kann.

Die Sonderstellung der mechanischen Schädigungen.

Eine Sonderstellung unter den unspezifischen Noxen nehmen die mechanischen Schädigungen ein. Sie allein vermögen nämlich nicht, die Realisation eines Geschwulstgeschehens auszulösen. Erst nach angelaufener Realisa-

tion können sie eine Beschleunigung des Wachstums veranlassen. Nur unter diesen Bedingungen können chronische mechanische Reize für das Krebswachstum förderlich sein. Akute mechanische Traumen allerdings können auch im Sinne des „Deelmann-Effektes“ wirksam sein. Beispiele, wie die mögliche Entstehung eines Riesenzelltumors nach einem Knochentrauma oder die nicht auszuschließende Bildung von Hirnblastomen durch Gehirnverletzungen, belegen diese Theorie.

Die Präkanzerose.

Aus dem Zusammentreffen der Schädigungen der Determinationsphase und der Realisationsphase muß aber keineswegs immer ein maligner Tumor entstehen. Es kommt zwar zu intensivierten Wachstums- und Teilungsvorgängen der Zellen, also zu sichtbaren Veränderungen, die aber selbst noch nicht als maligne Entartungen anzusehen sind. Es bildet sich vielmehr ein präkanzeröser Zustand des Gewebes aus, der zwar zur Entstehung eines bösartigen Tumors führen kann, der sich aber auch wieder zurückbilden oder ohne weitere Veränderungen bestehen bleiben kann. Zeitlich gesehen aber muß das Präkanzerosestadium jedem malignen Geschehen vorangehen.

Die Disposition.

Über das weitere Verhalten des präkanzerös veränderten Gewebes entscheidet die individuelle Empfänglichkeit und

Bereitschaft des einzelnen Menschen. Erfahrungen am Menschen, unterstützt durch Experimente, lassen erkennen, daß die Reaktion auf gleiche Reize von Mensch zu Mensch verschieden ist. Diese Geschwulstdisposition wird bei den Berufskrebsen besonders deutlich. Selbst unter gleichen Bedingungen erkrankt nur ein geringer Teil derjenigen Menschen, die sonst den gleichen kanzerogenen Reizen ausgesetzt sind.

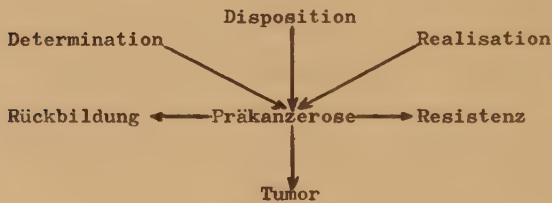


Abb. 1
Schematische Entwicklung eines malignen Tumors.

Über das Zwischenstadium der Präkanzerose wird somit die Manifestation einer malignen Geschwulst durch die Faktoren der Determination, Realisation und Disposition bestimmt.

Andere Theorien der formalen Genese.

Neben dieser Theorie über die Entstehung einer bösartigen Geschwulst wurden zahlreiche andere Möglichkeiten

diskutiert. Sie haben teilweise infolge neuerer und besserer Erkenntnisse an Bedeutung verloren oder sind in die Geschehnisse der Determination und Realisation eingegliedert.

So hat bereits VIRCHOW die Bedeutung des chronischen Reizes erkannt und in ihm einen entscheidenden Faktor der Krebsentstehung gesehen. Die Reiztheorie VIRCHOW's schließt neben dem realisierenden Moment eine submikroskopische Veränderung der Zellen, wie sie als Wesen der Determinationsphase anzusehen ist, folgerichtig nicht aus.

Die Regenerationstheorie nach FISCHER-VAELS erkennt die Bildung einer Geschwulstanlage dagegen nicht an. Nach dieser Theorie führt eine chronische Entzündung zu einer Gewebsschädigung mit anschließender Neubildung von Zellen. Durch dieses Wechselspiel von Gewebsuntergang und Zellneubildung kommt es zur Fehlregeneration und zum Geschwulstwachstum. Selbst wenn man die Tumordisposition beachtet, müßte es nach dieser Theorie auf dem Boden chronischer Entzündungen häufiger zum Auftreten maligner Entartungen kommen. Das zeigt an, daß die chronische Entzündung nicht als Faktor der Krebsentstehung anzusehen ist, sonderh daß sie bereits dem Komplex der Präkanzerose zuzuordnen ist.

RIBBERT und COHNHEIM gehen von der Theorie aus, daß sich aus versprengten Zellen, die auf einer embryonalen Stufe stehengeblieben sind, auf bestimmte Reize hin bösartige Tumoren entwickeln. HAMPERL hat dieser Keimversprengungs-

theorie COHNHEIM's und damit auch der RIBBERT'schen Theorie der Embryonalzellen durch die Feststellung, daß embryonale Zellverbände im Körper des Erwachsenen nicht mit Sicherheit nachzuweisen sind, den Boden vollkommen entzogen.

Zusammenfassung der formalen Genese.

Die Krebsentstehung findet somit heute durch determinierende und realisierende Einflüsse, über das Zwischenstadium der präkanzerösen Zellveränderungen, die wahrscheinlichere Erklärung.

Unter diesem Gesichtspunkt muß auch die Entwicklung des primären Gallenblasenkarzinomes betrachtet werden.

b. Spezielle Betrachtungen über die Entwicklung des
primären Gallenblasenkarzinomes (kausale Genese).

Die Gallensteine im Rahmen der kausalen Genese.

Im Mittelpunkt aller Betrachtungen und Diskussionen über die Entstehung des primären Gallenblasenkarzinomes steht die Bedeutung der Gallensteine bei der malignen Entartung.

Die Gallensteine und der chronische Reiz.
Krebserkrankung und Steinbefund.

Das häufige Zusammentreffen von Krebserkrankungen und Steinbefund hat viele Autoren, unter ihnen BAUER, BERNHARD, BÖTTIGER, KAUFMANN, KLEBS, KONJETZNY, MARCHAND, NAUNYN, RIEDEL, SIEGERT, WILLIGK und ZENKER, dazu bewogen, in dem chronischen Reiz der Gallensteine allein den Wegbereiter des Karzinoms zu sehen. Der zahlreiche Steinbefund bei den Krebskranken, der, wie aus der Tabelle 3 ersichtlich ist, zwischen 59% und 95% liegt, kann zu solchen Vermutungen Anlaß geben. HABERFELD nimmt sogar an, daß die Angaben dieser Verfasser noch zu niedrig angesetzt sind, denn „einige Steinbefunde würden durch fermentative Auflösung der Steine oder deren Abgang im Stuhl verloren gehen“.

Bei den 63 Fällen aus dem Krankengut des Dritten Ordens ist in 23 Fällen ein Steinbefall der Gallenblase gesichert. Diese Anzahl entspricht einem Prozentsatz von 36,5%. Gegenüber den anderen Angaben erscheint dieser

Verfasser	Steinbefund bei Krebskranken (in Prozent)
GLENN	59,0 (bei Männern)
KONJETZNY	66,6 - 91,7
LUELSDORF	68,0
BECKER	69,6
GIESELER	70,0
LICHTMAN	70,0
SCHIFF	70,0 - 80,0
FÜTTERER	75,0
HYDEN	75,44
STERNBERG	78,3
LENTZE	83,0
BÖTTIGER	83,0
KOLLWITZ	83,3
ZENKER	84,5
TIEDEMANN	84,5
KAUFMANN	86,0
SCHNEIDERBAUR	87,2
GLENN	90,0 (bei Frauen)
RIVKIN	90,0
SHERLOCK	90,0
FINSTERER	93,5
GRAHAM	95,0
SIEGERT	95,0

Tab. 3
Steinbefunde bei Krebskranken (Angaben aus der
Literatur).

Wert sehr niedrig. Er läßt sich aber dadurch erklären, daß sich die Erhebungen klinischer und pathologischer Untersuchungen vor allem durch eine negative Steindiagnose unterscheiden. Schon BECKER und SCHNEIDERBAUR weisen darauf hin, daß sich der Chirurg, im Gegensatz zum Pathologen, bei operativ unlösbar gewordenen Fällen mit einer Palpation begnügen muß. BECKER fand so zum Beispiel bei der Operation in 26 Fällen keine Steine vor, bei der Sektion aber konnte er noch in 17 weiteren Gallenblasen

Konkremente nachweisen.

Da nur bei 6 der eigenen Karzinomfällen eine Sektion ausgeführt wurde, kann, gestützt auf die Feststellung von BECKER, bei 63 Krebserkrankungen mit einem relativen Steinbefall in 58 Fällen gerechnet werden. Mit einem Steinbefund bei etwa 92% aller Gallenblasenkarzinome finden sich dann auch bei dem eigenen Krankengut die Angaben anderer Verfasser bestätigt.

Steinbefund und Krebserkrankung.

Mit der Feststellung des gehäuften Zusammentreffens von primärem Gallenblasenkarzinom und Gallensteinen ist aber keineswegs ein kausaler Zusammenhang von Steinen und Krebs bewiesen. ASCHOFF und BACMEISTER erklären dazu, daß es bei der Häufigkeit des Gallensteinleidens, für den Fall, daß dieses eine kausale Bedeutung hat, sehr viel öfter zum Auftreten eines Krebses kommen müßte.

Verfasser	Krebskranke unter den Stein-trägern (in Prozent).
-----------	---

WARREN, BALCH	1,0 - 2,5
REIFFERSCHIED	1,8 - 2,0
COOKE, JONES, KEECH	3,0
JESSNER	4,0
LENTZE	4,3
JAGUTTIS	4,38
PELNAR	5,0
STERNBERG	5,8
NAUNYN	5,9
LUELS DORF	6,2
LAUDA	7,0
GEISSENDORFER	11,0

Tab. 4

Krebskranke unter den Steinträgern (Angaben aus der Literatur).

In der Tabelle 4 sind aus der Literatur die Prozentangaben der Krebserkrankungen unter den Steinträgern aufgezeigt. Sie liegen zwischen 1% und 11%. Die 63 Karzinomfälle nehmen unter den in den Jahren 1950 bis 1966 operierten 1 823 steinhaltigen Gallenblasen 3,51% ein.

Bei der hohen Anzahl von Steinerkrankungen liegt damit auch im eigenen Krankengut die Zahl der Krebserkrankungen zu niedrig, um in dem Zusammentreffen von Gallensteinen und maligner Entartung einen Beweis eines Kausalzusammenhanges sehen zu können.

Wenn man zusätzlich in Erwägung zieht, daß die Erfahrungen auf Krankengute aufgebaut sind, die nur die schweren und schwersten Fälle der Cholelithiasis enthalten, wird unter Berücksichtigung auch der klinisch nicht versorgten Steinleiden der Prozentsatz der krebsigen Entartung unter den Gallensteinkranken noch niedriger ausfallen.

Aussagende Experimente an Tieren.

Ebenfalls gegen die Aussage, daß der chronische Reiz der Gallensteine den ursächlichen Faktor der Geschwulstentstehung darstellt, sprechen experimentelle Versuche, durchgeführt an Tieren.

BARBOSA konnte nach Einführung von Glasperlen in Gallenblasen nur in 5% aller Fälle ein metastasierendes Karzinom feststellen. Andere Versuche durch FORTNER zeigen in gleicher Weise an, daß nicht der von DI GRAZIA, CIAR-

DELLO, LEITCH, KAZAMA und anderen angenommene chronische Reiz ursächlich für die maligne Entartung in der Gallenblase sein kann, sondern daß die kausale Genese und die realisierenden Impulse in anderen Tatsachen zu suchen sind. FORTNER wandte die Methode an, kleine Kügelchen von 50 - 250 mg Methylcholanthren in die Gallenblasen von 14 Katzen und 6 Hunden einzubringen. Bei 5 Katzen, die bis zu 31 Monaten die Einpflanzung überlebten, entwickelte sich das Bild eines primären Gallenblasenkarzinomes. Er nimmt an, daß diese Fälle nicht auf den Reiz der Kügelchen zurückzuführen sind, sondern auf die bekannte kanzerogene Wirkung des Methylcholanthrens. Aussagend zur Klärung der Rolle der Gallensteine in der Fragestellung der chronischen Reizung ist die Feststellung BÖTTIGER's, daß in bis zu 17% aller krebsig befallenen Gallenblasen keine Steine gefunden werden. Bei dem dieser Arbeit vorliegenden Krankenmaterial verbleiben selbst nach Berücksichtigung der Einwände von BECKER, noch 5 Karzinomfälle ohne Steinbefall. Auch HYDEN weist darauf hin, daß das primäre Gallenblasenkarzinom auch ohne das Auftreten von Steinen entstehen kann.

Ursachen der Konkomitanz von Krebsleiden und Steinbefall.

Mit diesen Aussagen ist zwar geklärt, daß Gallensteine keine determinierende und auch keine realisierende Bedeutung für die Entwicklung des bösartigen Gallenbla-

sentumors haben können, erklärt ist damit aber noch nicht die zahlenmäßig hohe Konkomitanz von Krebsleiden und Gallensteinen.

Für diese Erscheinung werden in der Literatur neben den bereits negierten Kausalzusammenhängen, noch andere Erklärungen aufgeführt. So sehen FRERICHS und HANSEMANN das Krebsgeschehen als das Primäre an, während die Steinbildung sekundärer Art ist. Die in das Lumen der Gallenblase abgeschilferten Geschwulsttrümmer werden als Krustationspunkte betrachtet, um die sich bei der durch die krebsige Entartung entstandenen chemischen Veränderung der Galle Cholesterin, Pigment und Kalk ablagern. Da diese Theorie für das primäre Gallenblasenkarzinom, wie für die in die Gallenblase metastasierte Geschwulst zutreffen würde, müßte auch beim sekundären Karzinom ein hoher Steinbefall zu finden sein. Da aber beim sekundären Krebs der Gallenblase nur in etwa 15% (HYDEN) Steine anzutreffen sind, scheidet diese Theorie für die Erklärung des häufigen Zusammentreffens von Krebserkrankung und Steinbefund aus.

Bedeutungsvoller scheint die Erklärung von LOTZIN und KOISS, die sich auf Aussagen von ASCHOFF und BACMEISTER aufbaut, zu sein. Ihrer Theorie nach laufen die Entstehungen des Krebses und der Gallensteine unabhängig und nebeneinander ab. Gemeinsam ist ihnen nur die gleiche Ursache, die in dem einen Fall eine Krebsentwicklung

und im anderen Fall eine Steinbildung hervorruft. Auch wenn man zugesteht, daß der chronische Reiz der Gallensteine weder ursächlich determinierend, noch unspezifisch realisierend ist, muß man trotzdem den chronischen Reiz der Steine als mechanische Schädigung und damit als beschleunigendes Moment in der Realisationsphase anerkennen. So kann zwar die Genese des Krebses und die Steinbildung als Folge einer gleichen Ursache nebeneinander herlaufen, eine unabhängige Entwicklung kann aber, zumal die Rolle der Gallensteine in der Geschwulstentstehung nicht mit der mechanischen Schädigung erschöpft ist, nicht zugegeben werden.

Eine entscheidende Rolle nämlich können Gallensteine bei der Gallenstauung und der Entzündung der Gallenblasenwand einnehmen. Beide Affektionen der Gallenblase haben - wie in späteren Kapiteln versucht wird, aufzuzeigen - eine große Bedeutung für die Genese des primären Karzinoms der Gallenblase erhalten. Ergänzend muß aber darauf hingewiesen werden, daß die Gallensteine zwar ursächlich für eine Stauung oder eine Entzündung sein können, als obligate primäre Faktoren jedoch nicht angesehen werden dürfen. Auf dem Boden einer Stauung oder einer Entzündung kann nämlich auch sekundär die Steinbildung ihren Anfang nehmen. So entsteht zwischen diesen Erkrankungen der Gallenblase und den Gallensteinen ein Wechselspiel sich fördernder Faktoren, wobei meistens nicht mehr fest-

zustellen ist, mit welchem Ereignis das Geschehen in der Gallenblase begonnen hat.

Die Gallensteine und die Stauungsgallenblase.

Die Entstehung der Stauung durch Steine.

Steine, die eine ungünstige Lage im Gallenblasenlumen einnehmen, können eine Stauung hervorrufen. Da man unter einer Stauungsgallenblase im engeren Sinne eine nicht-entzündete Gallenblase versteht, ist bei der Steinannahme von Wichtigkeit, daß die Konkreme in diesem Falle nicht entzündlicher Herkunft sind, sondern auf lithogene Faktoren außerhalb der Gallenblasenwand zurückzuführen sind. Da in Gallenblasen ohne entzündliche Wandveränderungen ebenfalls Gallenkonkremente zu finden sind, kann eine steinbildende Ursache außerhalb der Gallenblasenwand als bewiesen angesehen werden (LINZENMEIER).

Steinbildung durch Stauung.

Eine Stauung, die infolge von Steinen oder allgemeinen dyskinetischen Störungen entstanden sein kann, ist aber wiederum der Anlaß für die Entstehung von Konkrementen. Durch die verminderte Zufuhr von Gallensäuren und die Diffusion der vorhandenen Gallensäuren durch die Gallenblasenwand verliert das Cholesterin sein Lösungsmittel. Die Folge davon ist, daß das Cholesterin ausfällt und in Form der reinen Cholesterinsteine in der Gallenblase erscheint. So kann dieser reine Cholesterinstein als Be-

weis für eine Stauung angesehen werden. Ebenfalls auf eine Gallenstauung sind offenbar die erdigen Pigmentsteine zurückzuführen, obgleich sie seltener in der Gallenblase, sondern in der Regel in den Gallengängen gefunden werden. (HAMPERL). Da eine langdauernde Gallenstauung eine Entzündung zur Folge hat, ist auf dem Wege über die entzündlichen Veränderungen der Gallenblasenwand ebenfalls mit einer Steinbildung zu rechnen.

Die Gallensteine und die Entzündung der Gallenblase.
Steinbildung als Folge einer Entzündung.

Auch bei der Entzündung wird infolge der durchlässig gewordenen Gallenblasenwand dem Cholesterin die lösende Gallensubstanz entzogen. Diese Störung des Gleichgewichtes zwischen Cholesterin und Gallensäuren wird aber zusätzlich noch durch die Beimischung entzündlichen Exsudates zur Gallenflüssigkeit verstärkt. Die Folge davon ist das Ausfallen von Cholesterinstücken, um die sich, in Schichten geordnet, Kalk und Pigment ablagern. Die auf diese Weise entstehenden Cholesterin-Pigment-Kalksteine machen ungefähr 80% aller in der Gallenblase anzutreffenden Gallensteine aus (HAMPERL).

Der Einfluß der Steine auf die Gallenblasenentzündung.

Ein direkter mechanischer Einfluß auf die Entstehung der Entzündung kann auf der anderen Seite für die Gallenstei-

ne nicht nachgewiesen werden. In zahlreichen Gallenblasen nämlich werden zwar Gallensteine, aber keine entzündlichen Veränderungen angetroffen. LINZENMEIER unterscheidet aus diesem Grunde Steinkranke mit klinischen und pathologischen Anzeichen von den Steinträgern, die vielfach ihr ganzes Leben hindurch ohne Beschwerden und ohne Kenntnis der Konkremeente sein können. Die größte Rolle bei dem Angehen der Entzündung scheinen die Steine über die von ihnen verursachte Gallenstauung zu spielen.

Bei beginnender oder schon bestehender Gallenblasenentzündung allerdings können die Steine direkt durch die mechanische Reizung das Entzündungsgeschehen unterhalten und fördern.

Die Gallensteine im Rahmen der kausalen Genese (Zusammenfassung).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der chronische mechanische Reiz der Gallensteine zwar beschleunigend in der Realisationsphase und förderlich für die Unterhaltung einer Entzündung sein kann, daß die Steine aber indessen keinen direkten Einfluß auf die kausale Genese des primären Gallenblasenkarzinoms ausüben. Die größte Bedeutung kommt den Gallensteinen bei dem Auftreten einer Stauung und der damit verbundenen Folgen zu.

Die Gallenstauung im Rahmen der kausalen Genese.

Da bei der Steingenese die Stauung ein nicht unbedeutender Faktor ist, kann die Theorie von LOTZIN, nämlich daß die Entstehung des primären Gallenblasenkarzinomes und die Steingenese gleiche Ursache haben, auch auf die Stauungsgallenblase ausgedehnt werden. In diesem Falle kann die Kenntnis der Entstehung der Stauungsgallenblase für das Verstehen der Kanzerogenese in der Gallenblase von großer Bedeutung sein.

Die Entstehung der Gallenstauung.

Allgemein kann gesagt werden, daß alle Faktoren, die eine unregelmäßige Entleerung der Gallenblase verursachen, eine Stauung zur Folge haben können, mit dem Zusatz, daß die Wand der Gallenblase keine entzündlichen Veränderungen trägt. Ursache für die Stauungsgallenblase kann somit eine Krümmung oder Knickung der abführenden Gallengänge sein. Diese Deformierung des abführenden Lumens führt zu einem verminderten Abfluß aus der Gallenblase. Der Gallenblaseninhalt wird zurückgehalten und weiteren Veränderungen unterworfen. Eine ähnliche Verengung des Gallenblasenausganges können Steine hervorrufen, deren Genese aber dann nur auf extracystische und nichtentzündliche Faktoren zurückgeführt werden muß. Diese außerhalb der Gallenblasenwand liegenden Einflüsse, wie Toxikosen, Avitaminosen und Stoffwechselstörungen der Leber, rufen

eine Veränderung des Kolloidgefüges der Galle hervor, aus der sich Steine entwickeln, die weiterhin in die Eukolloidalität der Galle störend eingreifen können. Eine Abflußbehinderung des Gallenblaseninhaltes muß aber keineswegs nur aus diesen gestaltlichen Veränderungen resultieren, sondern sie kann ebenfalls durch eine Dyskinesie der Gallenblase entstehen. Die Dyskinesie der Gallenblase beruht auf einer motorischen Betriebsstörung der Muskulatur des Gallensystems, teils spastischer, teils atonischer Art und zeigt sich in einer Tonuserhöhung des Sphincter Oddi und des Collum-Cysticus-Sphincters oder in einer allgemeinen Tonusänderung des vegetativen Nervensystems.

Folgeerscheinungen der Stauung.

Alle genannten Faktoren führen zu einer Abflußbehinderung aus der Gallenblase und zu einem längeren Verbleib der beinhaltenden Galle. Dieser nicht der Norm entsprechende Zustand kann nicht ohne Folgen bleiben. Der Inhalt der Gallenblase wird wegen der Hyperresorption der Gallensäuren und der geringeren Zufuhr neuer Gallensäuren an Konzentration zunehmen; es entsteht eine Dyscholie, die Cholesterinlöslichkeit wird herabgesetzt und freies Cholesterin fäßt aus. Es kommt zum Auftreten der bereits beschriebenen Cholesterinsteine, die weiterhin in das krankhafte Geschehen eingreifen können.

Auch auf das benachbarte Gewebe wird die abgestandene Galle nicht ohne Einfluß bleiben. Unterstützend für eine Bakterieninvasion wird eine langandauernde Stauung zu einer Entzündung der Gallenblase führen (CURRIE).

Die Gallenstauung im Rahmen der kausalen Genese (Zusammenfassung).

War, im Rahmen der kausalen Genese des primären Gallenblasenkarzinoms betrachtet, für die Gallensteine kein direkter ursächlicher Zusammenhang zu finden, kann der Stauungsgallenblase bereits eine größere Bedeutung zugeschrieben werden. Eine gestaute Gallenblase bedeutet nämlich für das direkt betroffene und angrenzende Gewebe eine starke Belastung und eine Störung des normalen Funktionsablaufes, ebenso wie die unmittelbare Folgeerscheinung einer sich stauenden Gallenblase, die Dyscholie, also die Änderung der Zusammensetzung des Gallenblaseninhaltes.

Bei der Zuordnung zu den Kanzerogenesephasen nimmt so die Stauung eine Mittelstellung und verbindende Rolle ein. Zwar übt sie als unspezifischer Reiz keinen direkten Einfluß auf die Determinationsphase aus, über die Dyscholie mit der veränderten chemischen Lage aber greift sie unmittelbar in dieses Geschehen ein. Auf der anderen Seite kann die Stauung infolge der chronischen und intensiven Wirkung als Faktor der Realisationsphase anerkannt werden. Diese Feststellung wird noch dadurch be-

stärkt, daß die Stauung den Anfang der Erscheinung darstellt, die bei der Realisation der malignen Entartung die größte Rolle spielt : der Entzündung.

Die chronische Entzündung im Rahmen der kausalen Genese.

Bei der Ergründung der kausalen Genese des primären Gallenblasenkarzinomes hat neben den Gallensteinen die Entzündung der Gallenblase große Beachtung gefunden. Da für die Kanzerogenese der langandauernde Reiz von Bedeutung ist, wird die akute Cholecystitis nur dann in die Betrachtungen einbezogen, wenn sich aus ihr ein chronisches Geschehen entwickelt.

So sieht GIESELER in der chronisch-rezidivierenden Entzündung der Gallenblase mit einer 10-15jährigen Anamnese den ätiologischen Faktor des Gallenblasenkrebses.

70% der Krebskranken bieten nach GIESELER, SCHILLING und CILINGIROGLU diese langjährige Anamnese auf Grund Steinbildung und rezidivierender Entzündung. Ebenso erkennt DIETRICH in dem Steinleiden und der begleitenden chronischen Entzündung die wesentlichen Faktoren der krebsigen Epitheländerung.

Der Rolle der Gallensteine bei der Entzündungsentstehung und der Krebsentwicklung darf allerdings nicht diese Bedeutung zugemessen werden. Wie schon aufgezeigt, unterhalten Steine lediglich das bereits angelaufene Entzündungsgeschehen. Eine kausale Wirkung auf die Entzündung

haben die Konkremeute nur über die Stauungsgallenblase. Auch nach DENNIG sind für die Entstehung der Entzündung Steine nicht obligat.

Die Gallensteine sind vielmehr zu 80% (HAMPERL) Folgeerscheinung einer chronisch-verlaufenden Entzündung. Ursache dieser vermehrten Gallensteinbildung ist einmal die bei der Entzündung auftretende erhöhte Durchlässigkeit der Gallenblasenwand für die cholesterinlösenden Gallensäuren. Das Verhältnis von Cholesterin und den Gallensäuren verschiebt sich damit zugunsten des Cholesterins. Eine Herabsetzung der Stabilität der Galle kann aber auch durch das Auftreten von Kolloiden mit entgegengesetzter Ladung hervorgerufen werden. Diese Substanzen, die eine dem Cholesterin entgegengesetzte Ladung - das Cholesterin wird als kolloides Sol durch die Gallensäuren stabilisiert - aufweisen, können Eiweißkörper sein, die bei der Gallenblasenentzündung vermehrt vorhanden sind. Daneben können aber auch korpuskuläre Elemente, wie Bakterien, Leukozyten und abgeschilferte Epithelien kleine Kristallisationspunkte bilden, um die sich dann Kalksalze ablagern.

Das ausfallende Cholesterin ist aber nicht nur die Ausgangssubstanz für eine Steinbildung, sondern es kann auch den Verlauf einer bestehenden Entzündung verschlimmern und es kann, für den Fall, daß die Dyscholie extra-cystisch begründet ist, Ausgangsursache für eine chroni-

sche Entzündung werden. CURRIE konnte dies durch das Einspritzen von Cholesterin in die Gallenblasen von Hunden und Kaninchen bei unterbundenen Ausführgängen nachweisen. Eine gestaute Gallenblase kann so über die bedingte veränderte und gestörte chemische Lage des Gallenblaseninhaltes zu einem wesentlichen Faktor für die Entstehung der chronischen Entzündung werden (MÜLLER-SEIFERT).

Da auf dem Boden einer Stauung der Gallenblase sehr leicht eine Infektion hinzutritt, ist in der Bakterieninvasion ein weiteres entscheidendes Moment zu sehen.

Meist sind es Streptokokken, Colibakterien, Enterokokken, Salmonellen und Pneumokokken, die die Gallenblase befallen. Der Einfall kann descendierend von der Leber, ascendierend aus dem Darm und hämatogen erfolgen. Solange für die Krebsentstehung das Wirken eines spezifischen Erregers ausgeschlossen wird, hat der Bakterienbefall der Gallenblase für die Betrachtungen der Genese des primären Gallenblasenkarzinomes nur die Bedeutung, daß er einen chronischen Reiz auf das Gewebe ausübt und zu erheblichen degenerativen Veränderungen im Bereich der Gallenblase führt.

Im Rahmen der Krebsentwicklung stellt die chronische Entzündung eine Epithels- und Gewebsschädigung als das Endprodukt vieler zusammenwirkender Faktoren dar, ohne daß eine zeitliche Beendigung der Geschehnisse angenommen werden kann. Es besteht vielmehr auch weiterhin eine An-

häufung zahlreicher unspezifischer und synchron-verlaufender Einflüsse, wie es in der Verwirklichung der Realisationsphase der Kanzerogenese vorausgesetzt wird.

Der zyklische Verlauf der Realisationsphase bei der Entstehung des primären Gallenblasenkarzinomes.

Die Betrachtungen der unspezifischen Einflüsse und ihrer Rollen bei der Entstehung des primären Gallenblasenkarzinomes zeigen auf, daß es nicht möglich ist, in einem einzigen Reiz den Ausgangsfaktor der Realisationsphase zu sehen. Wie auch in der Abbildung 2 zu erkennen ist, ist das Zusammenwirken verschiedener Faktoren für die Realisation des primären Gallenblasenkrebses entscheidend.

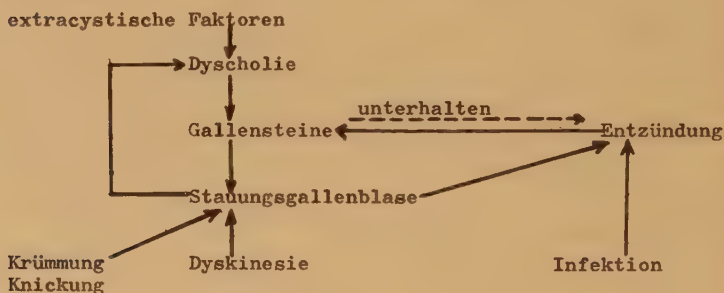


Abb. 2
Das Geschehen in der Realisationsphase des primären Gallenblasenkarzinomes.

Das Geschehen der Realisationsphase kann als eine Art Zyklus betrachtet werden, der irgendwann auf Grund einer Störung anzulaufen beginnt. Neben morphologischen Veränderungen, Dyskinesien und Infektionen sind als Ursachen des gestörten Zustandes in der Gallenblase vor allem die extracystischen Faktoren, wie Toxikosen, Avitaminosen

und Stoffwechselstörungen zu nennen.

Ist das Kreisgeschehen einmal angefacht, kann es sich nicht nur selbständig unterhalten, sondern es wird auch - darin liegt ein Unterschied zum reinen Zyklusablauf - bei chronischem Verlauf eine Steigerung an Intensität erfahren. Der Endpunkt des Kreisablaufes scheinen zwar die hochgradigen morphologischen Veränderungen der Entzündung zu sein, durch sie ist aber auf dem Wege über eine Dyscholie oder über eine Steinbildung und gestaute Gallenblase ein erneutes und intensiveres Eingreifen in das Geschehen gegeben.

Im Rahmen der Genese des primären Gallenblasenkarzinomes ist die chronisch-entzündete Steingallenblase eine folgeschwere Erkrankung, denn mit ihr ist die Möglichkeit der Realisation des Gallenblasenkrebses gegeben, allerdings aber nur dann, wenn sich im Organ eine Anlage zu geschwulstmäßigem Wachstum ausgebildet hat.

Die Phase der Determination.

War es möglich, für die Phase der Realisation unspezifische Noxen zu nennen und deren Zusammenwirken aufzuzeigen, lassen sich nun in diesem Zusammenhang für die Determinationsphase keine Aussagen machen. Da die Phase der Determination stets kausal ist, verlangt sie die Anwesenheit spezifischer Schädigungen, um die irreversible Wandlung der normalen somatischen Zelle in die Krebszelle zu erzielen. Bei der Erkennung dieser Faktoren ist die Krebsforschung aber auch heute noch auf Vermutungen angewiesen, denn es ist noch nicht gelungen, einen determinierenden Reiz in wiederholter Form zu beobachten.

Fehlleitungen von Stoffwechselvorgängen als Faktoren der Determinationsphase.

Da viele im Organismus physiologischerweise gebildeten Metabolite, Inkrete und Exkrete nahe Verwandte bekannter Kanzerogene sind, sehen BARBOSA, BECKER, BÜRGER, LHOTKA und SCHNEIDERBAUR eine Umwandlung eines Stoffes in den anderen im Bereich des Möglichen. Sie weisen darauf hin, daß das Cholesterin und die Gallensäuren durch Dehydrierung und Ringschluß der Seitenketten unter Abspaltung von Methylgruppen in das kanzerogene Methylcholanthren übergeführt werden können.

Eine ähnliche Fehlleitung von Stoffwechselvorgängen im Sterinhaushalt sieht BÜRGER in einer Umwandlung der Sexualhormone und bringt diese Hypothese mit dem steilen

Anstieg der Häufigkeit des Krebses im 4. - 6. Lebensjahrzehnt, also der Lebenszeit, in welcher die Bildung der Sexualhormone nachläßt, in Zusammenhang. Nach BÜRGER versucht der Organismus sich aller umgewandelten Substanzen zu entledigen. So erklärt er auch die häufigen Krebse des Magen-Darm-Kanals, der Haut, der Brustdrüse und der Gallenwege damit, daß diese Gebiete die Ausscheidungsorte dieser Substanzen sind. BÜRGER erwähnt weiter die Verwandtschaft der Gallensubstanzen mit anderen Kanzerogenen, wie das 1,2,5,6- Dibenzanthracen und das 1,2- Benzpyren. Da eine Umwandlung dieser Stoffe im Organismus aber nicht als sicher gilt, dürfen die Stoffwechselanomalien nicht angenommen, sondern nur diskutiert werden.

Die Bedeutung der unverseifbaren Substanzen der Galle.

Die Beobachtungen von BECKER und STEINER, daß bösartige Geschwülste gern dort entstehen, wo größere Mengen Cholesterin ausgeschieden werden, geben Anlaß, im Unverseifbaren der Gesamtlipoide nach krebserzeugenden Substanzen zu fahnden. Tatsächlich ist - wie aus der Tabelle 5, die dem Buch von BÜRGER entnommen ist, zu ersehen ist - eine Erhöhung der unverseifbaren Substanzen bei Krebskranken zu verzeichnen. Ergänzend dazu konnte BÜRGER im Experiment durch Injektionen von 5-prozentigen Trockengalle-emulsionen bei Mäusen die Ausbildung sarkomartiger Tu-

moren erzeugen.

In 100 g Trockenblasengalle sind enthalten		
	bei Krebskranken	bei Gesunden
Gesamtfett	17,80 g	15,86 g
Totalcholesterin	6,26 g	4,37 g
Freies Cholesterin	5,80 g	3,95 g
Verestertes Cholesterin	0,46 g	0,42 g
Unbekannt und unver- seifbare Substanzen	6,58 g	2,77 g

Tab. 5

Zusammensetzung der Trockenblasengalle bei Krebs-
kranken und bei Gesunden.

(aus: BÜRGER, M.: Pathologische Physiologie)

Das in den Gallensteinen enthaltene Cholesterin hat in diesem Zusammenhang keine Bedeutung, da es in den Konkrementen in gebundener, also inaktiver Form vorliegt (BECKER).

Auch wenn diese Forschungen erst am Anfang stehen und noch keine genauen Mitteilungen zulassen, so rücken sie doch schon den vielleicht zentralen Abschnitt der Entstehung des primären Gallenblasenkarzinomes in den Vordergrund, nämlich jegliche Veränderung der normalen physikalischen Form und chemischen Zusammensetzung des Gallenblaseninhaltes.

Die Dyscholie als Faktor der Determinationsphase.

In der Blasengalle sind wasserlösliche und wasserunlösliche Bestandteile zu einem kolloiden System gemischt,. Zu den wasserlöslichen Bestandteilen sind Cholate, fettsaure Salze, das Bilirubin, kolloidales Lecithin und einige Schleimstoffe zu rechnen, während sich der wasserunlösliche Anteil aus Fetten, dem Cholesterin und gebundenem Kalk zusammensetzt. Die Fette und das Cholesterin werden durch Seifen und Cholate in Lösung gehalten. Alle Einflüsse, welche die Gallensäuren zerstören oder die Seifen ausflocken, vermindern die Stabilität des kolloidalen Systems und führen den Zustand einer Dyscholie herbei.

Ursachen der Dyscholie.

Einflüsse dieser Wirkung gibt es zahlreiche. Einige davon sind bereits im Rahmen der Realisationsphase genannt. Die Tatsache, daß es neben diesen unspezifischen Noxen jetzt auch spezifische Reize der Determinationsphase gibt, die eine Störung des Kolloidgefüges herbeiführen, zeigt die zentrale Stellung der Dyscholie auf.

Die bereits erwähnten Ursachen der Dyscholie sind die Dyskinesien mit Störungen der Motilität, Resorption und Sekretion und die Entzündung der Gallenblase. Zu den entzündlichen Prozessen der extrahepatischen Gallenwege gesellen sich nun aber auch Entzündungen der Leber und

der intrahepatischen Gallengänge. Auch die Entzündung dieser Abschnitte bringt eine Albuminocholie, also eine Vermehrung von Eiweißkörpern, mit sich. Diese Eiweißkörper, die eine dem Cholesterin entgegengesetzte Ladung aufweisen, bewirken die Herabsetzung der Stabilität der Galle (BÜRGER, MÜLLER-SEIFERT).

Auch wenn ein direkter Einfluß der Stoffwechselstörungen auf die Determinationsphase nicht nachgewiesen werden kann, so können Anomalien im Stoffwechselgeschehen doch zu Veränderungen der Galle führen (LINZENMEIER, HYDEN).

Als weitere mögliche Ursache der Dyscholie wird von LINZENMEIER und BÜRGER die fermentative Zersetzung der Gallensäuren infolge Pankreasrefluxes angeführt.

Ferner können Toxikosen den Zustand einer Dyscholie hervorrufen (LINZENMEIER). In diesem Zusammenhang sind vor allem die Schwangerschaftsgestosen zu nennen, die zu ausgeprägten Veränderungen im Galle milieu Anlaß geben können. Mit dieser Feststellung kann vielleicht die Tatsache erklärt werden, daß bei Frauen in höherer Zahl eine Cholelithiasis anzutreffen ist als bei den Männern. Aber auch in diesem Punkt gehen die Ansichten der Autoren auseinander. Zwar bringen alle die Schwangerschaft und den damit verbundenen veränderten Rhythmus mit der Steinbildung bei Frauen in Zusammenhang, als ätiologische Faktoren aber werden dafür verschiedene aufgeführt. Ist

für LINZENMEIER die Schwangerschaftsgestose der entscheidende Faktor, prägt nach DENNIG die vermehrte Bildung des Cholesterins während der Gravidität das Geschehen. Die Gründe für diese Hypercholesterinämie sehen BECKER und DENNIG in der mit der Schwangerschaft veränderten Lebensweise, in der Überfütterung mit tierischen Cholesterinen und in endokrinen Störungen. HYDEN bestreitet die Hypercholesterinämie als Ursache der Gallensteinbildung bei Frauen und führt die Steinentwicklung auf die häufigeren infektiös-toxischen Störungen im Gallensystem der Frau zurück.

Auch wenn eine genaue Erklärung für das häufigere Auftreten von Gallensteinen beim weiblichen Geschlecht nicht zu finden ist, so kann doch gesagt werden, daß Gallensteine Ausdruck einer Dyscholie sein können und daß dem weiblichen Organismus mehr Faktoren für eine Dyscholie gegeben sind.

Wenn man in Betracht zieht, daß Frauen gegenüber Männern aber nicht nur einen höheren Steinbefall, sondern auch eine höhere Anzahl von Krebsen der Gallenblase aufweisen, scheint die Theorie von LOTZIN, nämlich daß Krebsentwicklung und Steingenese e i n e Ursache haben, eine neue Bestätigung zu finden. Die den Gallenblasenkrebs und die Cholelithiasis verbindenden kausalen Momente sind, auf die Grundsituation bezogen, die gleichen.

Die zentrale Stellung der Dyscholie im Krebsgeschehen.

Die Dyscholie kann einmal als sichtbarer Ausdruck determinierender Faktoren angesehen werden, zum anderen aber kann auch sie selbst der Faktor der Determination sein. Da die Dyscholie aber auch im Zyklus der Realisationsphase aufgeführt ist, spielt sie in ihrer Position eine Vermittlerrolle zwischen den beiden Krebsphasen und bewirkt so einen abhängigen Ablauf beider Phasen und sogar unter Umständen den Anlauf des Realisationsgeschehens. Somit können entzündliche Prozesse der Gallenblase und Gallensteine zu warnenden Zeichen eines bereits vorhandenen malignen Geschehens werden.

Das präkanzeröse Stadium des Gallenblasenkrebses.

Wie anfangs aufgezeigt, entwickelt sich aus dem Zusammentreffen der Faktoren beider Kanzerogenesephasen zunächst ein präkanzeröses Stadium aus.

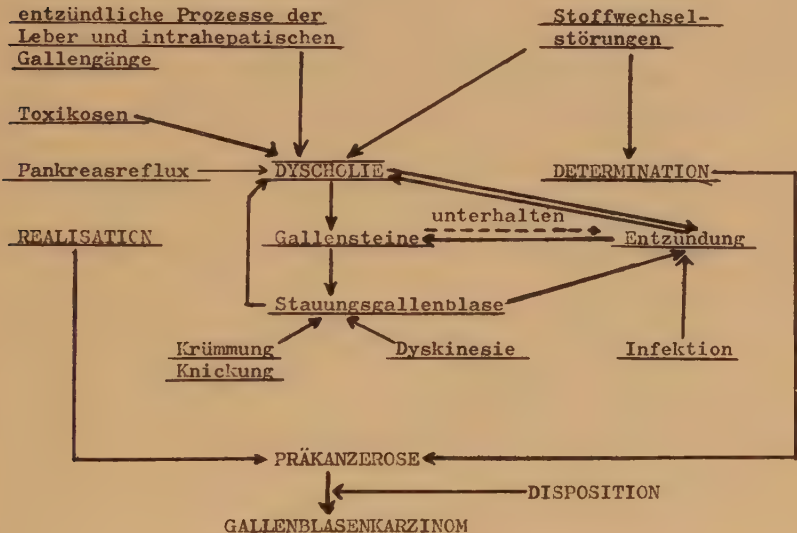


Abb. 3

Schematische Entwicklung des primären Gallenblasenkarzinoms.

Die Faktoren der Determination sind in der oberen Hälfte, die Faktoren der Realisation in der unteren Hälfte angeführt.

Morphologisch ist nach BECKER das Stadium der Präkanzerose gekennzeichnet durch entzündliche Veränderungen, Narben, Geschwüre und bisweilen auch atypische Epithelwucherungen. In der Gallenblase ist dieses Bild bei chronischen

Entzündungen aufzufinden. Die Schleimhaut und das Unter-
gewebe sind durch zahlreiche Ulcera durchbrochen. Dane-
ben wechseln Proliferationsstellen mit bereits vernarb-
ten Gebieten ab. Da mit Eintritt in das Präkanzerose-
stadium der weitere Verlauf der Entwicklung nicht vorge-
zeichnet ist, sondern die Disposition über das Folgesta-
dium der Präkanzerose entscheidet, können die chronische
Entzündung und das entzündliche Krankheitsbild der Cho-
lelithiasis als fakultative Präkanzerosen aufgefaßt wer-
den (BECKER). Als solche müssen sie auch klinisch Be-
achtung finden und richtungsweisend für die Maßnahme der
Therapie sein.

Dabei darf aber nicht übersehen werden, daß die Entsteh-
ung des primären Gallenblasenkarzinomes durch individu-
elle innere Einflüsse großen Wandlungen unterworfen sein
kann.

Die inneren Einflüsse bei der Entstehung des primären Gallenblasenkarzinomes.

Die Disposition.

An erster Stelle der endogenen Einflüsse ist die Disposition zu nennen. Die Definition der Disposition als „diejenige Beschaffenheit des Organismus, die die Voraussetzung der Wirkung schädigender Einflüsse ist“, macht die übergeordnete Rolle der Disposition bei der Kanzerogenese deutlich.

Diese Krebsbereitschaft des Menschen kann unterteilt werden in Dispositionen der Rasse, des Individuums, des Alters und des Geschlechtes.

Einen Beweis einer echten Rassendisposition bei den verschiedenen Menschenrassen für das Gallenblasenkarzinom zu erbringen, stößt auf große Schwierigkeiten, denn der Faktor der Exposition darf bei diesen Betrachtungen nicht unbeachtet bleiben. Deshalb ist nicht mit Sicherheit zu klären, ob die Mitteilungen von BECKER und CHATGIDAKIS als reine Ergebnisse von Lebensweise und Lebensgewohnheit oder als echte Rassendisposition zu werten sind. Die beiden Autoren fanden unter 4 416 Obduktionen bei Europäern 26 Gallenblasenkarzinome, während 4 496 Bantus nur 4 Gallenblasenkrebs hatten.

Noch schwieriger ist die Frage der Individualdisposition bei der Genese des primären Krebses der Gallenblase. Dadurch, daß kein metabolisches kanzerogenes Agens im Kör-

per gesichert ist und das primäre Gallenblasenkarzinom keinen Berufskrebs darstellt, sind hinsichtlich der Individualdisposition keine positiven Aussagen zu machen. Anders bei der Altersdisposition, deren Beachtung in der Literatur immer wieder zu finden ist. Die in der Tabelle 6 aufgeführten Kliniker konnten ihrem Krankengut zufolge für das primäre Gallenblasenkarzinom Durchschnittsalter ermitteln, die in dem Zeitraum vom 40. bis zum 71. Lebensjahr liegen. Eine Häufung ist um das 60. Lebensjahr zu finden.

Verfasser	Durchschnittsalter bei Gallenblasenkarzinomkranken. (in Jahren)
KONJETZNY, HANSER	40 - 60
KAUFMANN, SCHIFF	50 - 70
BOCKUS	55
HYDEN	55 - 59
GIESELER	55 - 60
REIFFERSCHIED	58,5
RIVKIN	59
KOLLWITZ	61,5
DIFFENBAUGH, KRAMER, STROHL	65
PORTWICH	65 - 66
DOMBROWSKI	66
STRAUCH	68
SCHNEIDERBAUR	71

Tab. 6
Durchschnittsalter für das primäre Gallenblasenkarzinom (Angaben aus der Literatur).

JUDD und BAUMGARTNER schreiben 74% des Gallenblasenkrebses dem 6. Lebensjahrzehnt zu.

Natürlich sind auch Extremfälle bekannt geworden. BIERLING und ARMAZ-CRUZ berichten von Karzinomfällen im 14. und 15. Lebensjahr.

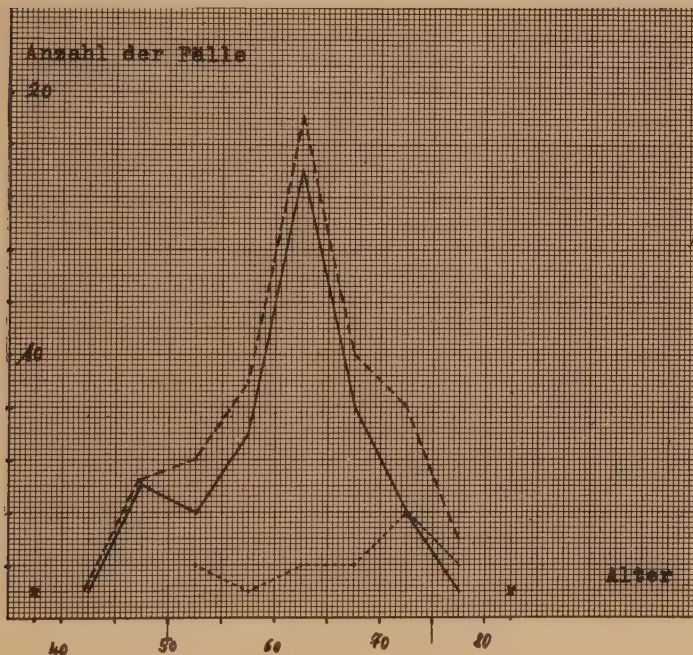


Abb. 4

Die Alters- und Geschlechtsverteilung des primären Gallenblasenkarzinomes (eigene Fälle).

Durchgezogene Kurve = Frauen

Gestrichelte Kurve = Männer

Punktierte Kurve = Frauen + Männer

Lebensjahr	Anzahl von Karzinomen		
	bei Frauen	bei Männern	gesamt

37.	1	-	1
44.	1	-	1
46.	1	-	1
48.	2	-	2
49.	2	-	2
51.	2	1	3
54.	1	1	2
55.	1	-	1
56.	-	1	1
58.	2	-	2
59.	2	-	2
60.	3	1	4
61.	6	-	6
62.	4	1	5
63.	4	-	4
65.	3	-	3
66.	2	-	2
67.	2	-	2
68.	3	1	4
69.	1	1	2
72.	1	-	1
73.	1	-	1
74.	2	2	4
75.	-	2	2
76.	1	2	3
80.	1	-	1
86.	1	-	1
	50	13	63

Tab. 7
Altersaufteilung des Gallenblasenkrebses (eigene Fälle).

Die Extremfälle der in dieser Arbeit vorgestellten Karzinome sind eine Frau im 37. Lebensjahr und eine Frau mit 86 Jahren. In der Abbildung 4 sind diese Extremfälle mit einem Kreuz (X) markiert. Die Tabelle 7 läßt die Verteilung der 63 Karzinomfälle des eigenen Beobachtungsgutes auf Alter und Geschlecht erkennen.

Daraus ergibt sich ein Durchschnittsalter des primären Gallenblasenkarzinoms mit 61,5 Jahren bei den Frauen, 67,0 Jahren bei den Männern und mit 62,5 Jahren bei beiden Geschlechtern zusammen.

Dieses Durchschnittsalter spiegelt aber lediglich den Zeitpunkt der klinischen Behandlung, nicht aber den des Beginnes der malignen Entartung wider. Genaugenommen liegt der Zeitpunkt der Krebsentstehung zwischen dem ersten Auftreten von Gallenbeschwerden und dem festgehaltenen Lebensjahr der Krankenhausaufnahme. Da sich - wie später genauer dargelegt wird - bei den 63 Karzinomkranken eine durchschnittliche Zeitspanne der Gallenannamense von 7 Jahren errechnen läßt, liegt die Entstehung des Krebses der Gallenblase bei diesen Fällen zwischen dem 56. und dem 63. Lebensjahr.

Ebenso wie für das primäre Gallenblasenkarzinom eine Altersdisposition nachzuweisen ist, kann auch eine Geschlechtsdisposition aufgezeigt werden. BÜRGER schreibt, daß „alle Lebensäußerungen, auch die Reaktion auf krankmachende Faktoren, vom Geschlecht geprägt sind". Dies zu bewei-

sen ist aber vielfach nur mit Schwierigkeiten möglich, da in enger Verbindung mit der Geschlechtsdisposition auch die Organdisposition zu nennen ist. So darf in vielen Fällen nur von einer organgebundenen Geschlechtsdisposition und nicht von einer echten Geschlechtsdisposition gesprochen werden. Beim Krebs der Gallenblase kann allerdings von einer echten Geschlechtsdisposition gesprochen werden. Von den 63 hier vorgestellten Karzinomfällen sind 50 dem weiblichen und 13 dem männlichen Geschlecht zuzuschreiben. Das Frauen-Männer-Verhältnis beträgt also 3,85 : 1 . Ähnliche Angaben sind auch der Literatur zu entnehmen. In der Tabelle 8 sind Angaben über die Geschlechtsverteilung zusammengefaßt.

Verfasser	Frauen-Männer-Verhältnis beim Gallenblasenkarzinom
SCHNEIDERBAUR, LHOTKA, PETERSEN	3 : 1
BÖTTIGER	3,6 : 1
HEGGLIN	4 : 1
COURVOISIER	5 : 1
ZENKER	6 : 1

Tab. 8

Das Frauen-Männer-Verhältnis beim Gallenblasenkarzinom (Angaben aus der Literatur).

Die Erbbedingtheit.

Während die Disposition als endogener Faktor bei der Entstehung der malignen Geschwulst der Gallenblase ge-

sichert ist, ist die Beteiligung eines Erbfaktors nicht sicher nachgewiesen. WASSNER konnte in seinem Material einen Zusammenhang zwischen Karzinom und familiärer Karzinombelastung nicht erkennen. Auch SCHNEIDERBAUR berichtet bei 92 Krebskranken nur von 19 mit einer Krebsbelastung. Das eigene Beobachtungsgut läßt ebenfalls keinen Beweis für eine Erbbedingtheit zu. In der Tabelle 9 sind die 11 Fälle aus dem Krankengut vermerkt, bei denen unter den Eltern Krebserkrankungen aufgetreten sind.

Krebsfall	Krebserkrankungen	
	Vater	Mutter
1	Magen	-
2	-	Unterleib
3	Mastdarm	-
4	Speiseröhre	-
5	Pankreas	Magen
6	Leber	-
7	-	Darm
8	Lunge	-
9	-	Leber
10	-	Leber oder Gallenblase
11	Leber	-

Tab. 9

Krebserkrankungen bei den Eltern von 11 Patienten mit primärem Gallenblasenkarzinom.

Die angegebene Anzahl von 11 Fällen ist aber nicht zu verwerten, da die Zahl der familiären Krebserkrankungen durchaus höher liegen kann. In den Krankengeschichten

sind nämlich einige Angaben über die Todesursachen der Eltern so gefaßt, daß sie eine Krebsbeteiligung nicht ausschließen. So kann hinter den Todesursachen wie Gallenleiden, Magenleiden, Magenverhärtung, Leberleiden, Lungenleiden und Gallenblasenperforation durchaus die Wirkung eines Krebses vermutet werden.

Von den endogenen Faktoren disponieren also besonders Alter und Geschlecht, während eine Rassendisposition, Individualdisposition und eine familiäre Krebsbelastung nicht bewiesen werden kann.

Man kann demnach vermuten, daß sich aus der Wirkung dieser endogenen Faktoren auf das Präkanzerosestadium das Bild des primären Gallenblasenkarzinomes entwickelt.

2. Pathologisch-histologische Betrachtungen über das primäre Gallenblasenkarzinom.

a. Die makroskopischen Wachstumstypen.

Makroskopisch können zwei Formen und Wachstumstypen des primären Gallenblasenkarzinoms unterschieden werden : der diffuse, flache und infiltrative Krebs und das knottige, bisweilen auch papilläre und fungöse Karzinom. Das diffuse und infiltrative Karzinom kann von seinem Ausgangspunkt aus flächenhaft und strahlenförmig in der Wandung der Gallenblase weiterwachsen, ohne daß es dabei in die Lichtung vorwächst. In anderen Fällen kann die Gallenblasenwand so stark verdickt sein, daß dabei das Lumen der Gallenblase völlig verlegt wird. Aus der verdickten Wand kann dann ein Einwachsen in das umliegende Gewebe stattfinden.

Die andere makroskopische Form des Krebses zeigt ein knottiges und knolliges Vorwachsen gegen die Lichtung mit infiltrierendem und zerstörendem Wachstum. Im Laufe dieser Vorgänge kann der Tumor die Wand der Gallenblase durchsetzen und so auf direktem Wege auf die Nachbarorgane übergreifen (KAUFMANN).

Nicht immer allerdings kann eine Trennung dieser beiden Formen vorgenommen werden. Das trifft vor allem dann zu, wenn sich der Krebs in einem späteren Stadium befindet. Während zu Beginn eine Differenzierung der Wachstumstypen noch möglich ist, verwischt sich im späteren Verlauf

der Krebserkrankung infolge der starken degenerativen Veränderungen das makroskopische Bild des Karzinoms.

b. Die histologische Unterteilung.

Histologisch betrachtet handelt es sich nach STROHL und DIFFENBAUGH bei etwa 70% aller Gallenblasenkarzinome um szirrhöse Adenokarzinome mit dem charakteristischen Überwiegen des gefäßführenden Bindegewebes. Während diese Form vorwiegend dem infiltrierend wachsenden Typ des Tumors zuzuordnen ist, kann das medulläre Adenokarzinom, also das Hervortreten von Krebsparenchym, häufiger beim knotigen Krebstyp angetroffen werden. Beide Arten des Krebses sind aber als Extremfälle zu betrachten und kaum in reiner Form zu erwarten. Zwischen beiden Extremen gibt es vielmehr Übergangsformen, die auch unabhängig von dem makroskopischen Wachstumstyp auftreten. So kann zum Beispiel auch ein flächenhafter Tumor den Typ eines medullären Adenokarzinoms darstellen.

Eine Sonderform des Adenokarzinoms ist das schleimbildende Adenokarzinom, der Gallertkrebs. Die großen Schleimmassen und die Zelldegeneration des Carcinoma gelatinosum erlauben in ausgeprägten Formen keinen Rückschluß mehr, ob es sich ursprünglich um ein szirrhöses oder ein medulläres Karzinom gehandelt hat. Das schleimbildende Karzinom ist nach STROHL und DIFFENBAUGH in 8% aller Krebsfälle der Gallenblase anzutreffen. Allerdings kann diese

Angabe nicht immer bestätigt werden, was vielleicht auf die oft zu geringe Anzahl von Karzinomfällen im Krankengut zurückzuführen ist. Während SCHILLING und CILINGIROGLU in ihrem Beobachtungsgut zwei Fälle eines Gallertkreb-
ses verzeichnen, kann GRADISCHNIG unter 81 Gallenblasen-
karzinomen nicht einen Gallertkrebs auffinden. Allerdings
umfaßt die Aufführung der histologischen Befunde bei GRA-
DISCHNIG nur 35 Fälle.

Neben den Krebsen des Zylinderepithels kann in der Gallen-
blase aber auch das Plattenepithelskarzinom angetroffen
werden. Nach KAUFMANN ist es in 2% aller Fälle zu erwar-
ten. Die Ursache für das Auftreten dieses Karzinoms ist
noch nicht aufgedeckt.

Ebenso wie GRADISCHNIG nur in 35 von 81 Karzinomfällen
einen histologischen Befund vorlegen kann, ist bei den
in dieser Arbeit vorgestellten 63 Fällen des primären
Gallenblasenkarzinomes nur in 29 Fällen ein genaues his-
tologisches Untersuchungsergebnis bekannt. Alle übrigen
Fälle ließen wegen des eindeutigen Befundes und wegen
des inoperablen Zustandes eine histologische Untersuchung
überflüssig erscheinen.

Die 29 Fälle lassen sich unterteilen in 17 Adenokarzi-
neme, 3 solide Karzinome, 2 Plattenepithelskarzinome und
in 7 Mischformen. Die genauen histologischen Ergebnisse
sind in der nachfolgenden Tabelle 10 wiedergegeben.

Histologische Krebsbefunde	Anzahl der Fälle
Adenocarcinom	13
Carcinoma adenopapillomatosum	3
Carcinoma gelatinosum	1
Adenocarcinom gesamt	17
Carcinoma solidum simplex	2
Carcinoma solidum scirrhosum	1
Carcinoma solidum gesamt	3
Carcinoma solidum simplex partim adenomatosum	1
Carcinoma solidum scirrhosum partim adenomatosum	1
Carcinoma solidum partim adenopapillomatosum	5
Mischformen gesamt	7
Verhornendes Plattenepithelcarcinom	2

Tab. 10

Die histologischen Untersuchungsbefunde bei
29 von 63 Gallenblasenkarzinomen.

3. Die Metastasierung des primären Gallenblasenkarzinomes.

Die Prognose des primären Gallenblasenkarzinomes wird durch das schnelle Wachstum des Tumors und vor allem durch die überaus rasche Metastasierung ungünstig gestaltet. Das Karzinom der Gallenblase gehört zu den am häufigsten metastasierenden Geschwülsten. Bei den 63 Krebserkrankungen dieser Arbeit kann in 57 Fällen eine Metastasierung gesichert werden.

a. Die Ausbreitungswege.

Die Metastasenbildung erfolgt zunächst gegen den Leberhilus, den Lymphbahnen folgend. Nach den regionären Lymphknoten ergreift das krebssige Geschehen auch die lymphatischen Gebilde der Leberpforte und die parapankreatische Gruppe. Danach befallen Krebsabsiedelungen die retroperitonealen, sowie die Lymphknoten entlang der Aorta abdominalis. Zeichen einer bereits ausgedehnten Metastasierung ist das Auftreten der VIRCHOW'schen Drüse, eines Lymphknotens hinter dem Schlüsselbeinansatzes des linken Musculus sternocleidomastoideus. Da diese Drüse oft nicht oder wenn, dann sehr spät befallen wird, hat ihr Befall klinisch nur den Wert einer Diagnosestellung, nicht aber den Wert eines rechtzeitigen Zeichens für eine Therapie eingenommen (SCHNEIDERBAUR, LHOTKA).

Erfolgt an irgendeiner Stelle aus dem Lymphknotennetz ein Einbruch in das Pfortadersystem, wird der Tumor auf

hämato-genem Weg zunächst in die Leber verbreitet. In der Regel kommt es zum Auftreten multipler Metastasen der Leber, die zu Orten weiterer Krebszellenversprengung für die Lunge und von hier aus für die Organe des großen Kreislaufes werden.

Neben der lymphogenen und hämatogenen Streuung ist aber auch ein direktes Übergreifen des Krebses der Gallenblase auf benachbarte Organe möglich. Auf diese Weise können Leber, Magen, Duodenum, Colon, Omentum, Pankreas und das Peritoneum in das Krebsgeschehen miteinbezogen werden (HYDEN, SCHNEIDERBAUR, LIOTKA, KAUFMANN).

Metastasen	Anzahl	Prozent (%)
Leber	46	73,0
Omentum	18	28,6
Duodenum	12	19,0
Colon	11	17,5
Peritoneum	9	14,3
Magen	4	6,3
Pankreas	2	3,2
Nabel	2	3,2
Becken	2	3,2
Knochen	1	1,6
supraclaviculärer Knoten	1	1,6

Tab. 11

Die Ausbreitung des Gallenblasenkarzinomes bei 57 von 63 Krankheitsfällen.

Aus dem Gesagten läßt sich die rasche Metastasierung auf die enge Nachbarschaft zu anderen Organen, besonders der

Leber und auf das weitverzweigte Lymphbahnen- und Lymphknotenetz zurückführen. Die Metastasenbildung bei dem eigenen Krankengut gibt die Tabelle 11 an.

Das am meisten befallene Organ ist die Leber. Auf lymphogenem und hämatogenem Wege wird die Leber zuerst in die krebsige Entartung einbezogen, bevor das Krebsgewebe weitere Ausbreitung erfährt. Bei der direkten, kontinuierlichen Verbreitung dagegen bestimmt das Lageverhältnis der benachbarten Organe zum Krebsherd der Gallenblase den Modus der Ausbreitung. Auch bei der direkten Ausbreitung kann an erster Stelle die Leber betroffen sein, daneben kann aber auch primär der Krebs auf andere Organe, wie zum Beispiel auf das Duodenum übergreifen.

b. Die Metastasenstreuung.

Eine weitverbreitete Metastasierung wird bereits bei der Betrachtung des Operationsfeldes sichtbar, denn in den selteneren Fällen ist nur der Befall eines einzigen Organes zu verzeichnen, sondern die Metastasierung hat vielfach schon ganze Bezirke und Organgruppen erfaßt. Dabei sind Häufungen und Gesetzmäßigkeiten nicht festzustellen. Lediglich eine bevorzugte Metastasenbildung in der Leber und den benachbarten Darmabschnitten ist zu erkennen. Das primäre Gallenblasenkarzinom hat somit zum Zeitpunkt eines Versuches eines operativen Vorgehens vielfach bereits gewaltige und inoperable Formen angenommen. Von

seiten des Chirurgen kann in diesen Fällen nichts mehr getan werden. Ihm ist nur dann die Möglichkeit eines lebensverlängernden oder heilenden Eingriffes gegeben, wenn eine rechtzeitige Diagnose des Krebsgeschehens gestellt wird.

Die Klinik des primären Gallenblasenkarzinomes.

1. Das Krankengut.

In der vorliegenden Arbeit werden ergänzend zu den anderen Abhandlungen über das primäre Gallenblasenkarzinom Ergebnisse aus dem Krankengut der Chirurgischen Abteilung der Krankenanstalt des Dritten Ordens in München vorgestellt. Von den 3 180 Patienten, die in den Jahren 1950 bis 1966 wegen einer Cholecystopathie zur Behandlung in die Klinik kamen, wurden 2 682 operiert. Bei 2,3% dieser operierten Fälle, nämlich bei 63 Kranken, war der Befund für die Diagnose eines primären Gallenblasenkarzinomes eindeutig. Auf die anderen malignen Geschwülste des Gallensystems, zum Beispiel auf 14 Karzinome des Gallenganges einschließlich der Papilla Vateri, kann in dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

Die 63 Karzinomfälle der Gallenblase aber sollen zusammen mit Beobachtungen und Mitteilungen aus der Literatur beitragen zu einem Überblick über das klinische Bild des primären Gallenblasenkarzinomes.

2. Anamnese.

Heredität.

Bei der Anamnese ist zunächst noch einmal zu prüfen, ob nicht doch eine hereditäre Belastung angenommen werden kann. In der Literatur wird dieser Punkt der Anamneseauswertung wenig beachtet. Die ungenauen und nicht nach-

zuprüfenden Angaben der Patienten und die geringe Anzahl zutreffender Beziehungen mögen die Gründe für das Fehlen der Familienanamnese sein. Anlässlich der Tabelle 9 auf Seite 47 ist bereits auf diese Tatsachen hingewiesen worden.

In dieser Tabelle 9 sind 11 Fälle des primären Gallenblasenkarzinoms aufgezeigt, bei denen Vater oder Mutter des Patienten ebenfalls an einer krebsigen Erkrankung gelitten haben. Um eine noch bessere Beurteilung des erblichen Faktors zu erzielen, sind in der Tabelle 12 auch die Erkrankungen der Geschwister und der Kinder des Patienten in die Betrachtungen einbezogen. Damit eine erbliche Belastung der Kinder von seiten des Ehepartners des Erkrankten weitgehend ausgeschlossen werden kann, ist in der Tabelle 12 auch - soweit angegeben - auf Erkrankungen dieses Elternteiles hingewiesen. Allerdings ist wiederum zu beachten, daß alle Hinweise auf Angaben der Patienten zurückzuführen sind und als solche der Genauigkeit entbehren. Um auch die für den Patienten mögliche Unkenntnis eines Krebsgeschehens zu berücksichtigen, sind in der Tabelle auch die Erkrankungen vermerkt, die den Verdacht auf eine maligne Beteiligung zulassen. Daß diese Maßnahme unter Umständen von Wichtigkeit sein kann, macht der Fall 4 der Tabelle deutlich : Neben dem Vater, der an den Folgen des Speiseröhrenkrebses gestorben ist, sind nach Angaben der 74-jährigen Patientin alle Geschwister

Fall (beziffert nach Tabelle 9)	krebsige und krebsverdächtige Erkrankungen in der Familie des Kranken				
	Vater	Mutter	Geschwister	Kinder	Ehepartner
1	gest. Magen- krebs	gest. Leber- leiden	1 gest. ? 3 gesund	2 gesund	Gesund
2	?	gest. Unter- leibskrebs	1 gest. ?	keine	gesund
3	gest. Mast- darmkrebs	?	11 gest. ? 5 gesund	1 gest. ? 2 gesund	?
4	gest. Speise- röhrenkrebs	?	1 gest. Magen- perforation 1 gest. Magen- schrumpfung 1 gest. Magen- krebs 1 gest. Pleu- ritis	?	?
5	gest. Pankreas- krebs	gest. Magen- krebs	keine	keine	-
6	gest. Leber- krebs	gest. ?	1 gest. ? 2 gesund	?	?
7	gesund	gest. Darm- krebs	?	3 gesund	gesund
8	gest. Lungen- krebs	?	?	?	?
9	gest. Gallen- blasenperfora- tion	gest. Leber- krebs	1 gest. Magen- krebs 1 gest. Kehlkopf- krebs	keine	?

Tab. 12 Teil 1

Fall	Vater	Mutter	Geschwister	Kinder	Ehepartner
10	Gest. Lungen- entzündung	Gest. Leber- oder Gallen- blasenkrebs	?	?	?
11	Gest. Leber- krebs	?	1 gest. Leber- erkrankung 2 Gesund	2 Gesund	?
12	Gest. Magen- verhärtung	Gest. ?	1 gest. Magen- krebs 4 Gest. ? 1 Gesund	Gesund	Gesund
13	?	Gest. Gallen- leiden	Gesund	Gesund	?
14	?	Gest. Magen- leiden	?	?	?
15	?	?	1 Gallenleiden 1 Gesund	Gesund	?
16	Gest. ?	Gest. ?	1 gest. ? 2 gest. Krebs? 5 Gesund	?	Unterleibs- leiden
17	Gest. ?	Gest. ?	1 gest. Leber- krebs 2 Gest. ?	?	Gest. ?
18	Gest. ?	Gest. ?	1 gest. Leber- leiden 1 Gesund 1 Leber-Gal- lenleiden	?	?
19	Gest. Leber- schrumpfung	Gest. ?	1 Lungen- leiden	?	?
20	Gest. Magen- leiden	Gest. ?	?	?	?
21	Gest. Apo- plexie	Gest. Gallen- leiden	-	Gesund	Gesund
22	Gest. Morb. Addison	Gest. Leber- erkrankung	1 gest. M.Bang 1 Leberleiden	-	-

Tab. 12 Teil 2

Tabelle 12 : Krebsige und krebsverdächtige Erkrankungen
in den Familien von 22 Patienten mit Gallenblasenkrebs.

an Krebsfolgen, bzw. an Krebsverdächtigen Erkrankungen, wie Magenperforation, Magenschumpfung und Pleuritis gestorben. Ob es sich bei diesen Erkrankungen um Folgen eines krebsigen Defalles der Organe handelte oder um Erkrankungen anderer Ätiologie, läßt sich heute nicht mehr feststellen. Auffallend ist aber doch die Häufung und die Lokalisation des krankhaften Geschehens.

Die in der Tabelle mit einem Fragezeichen versehene Spalten zeigen an, daß die Angaben der Patienten an vielen Stellen unvollkommen sind. Auch aus diesem Grunde kann bei den Fällen 1, 4, 5, 9, 11, 12 und 21 der Tabelle 12 nur bedingt von einer allgemeinen Krebsdispositionsmöglichkeit gesprochen werden, während eine spezielle, auf eine maligne Entartung der Gallenblase hinweisende Disposition, nicht gefunden werden kann.

Frühere Erkrankungen und Ereignisse.

Unter den früheren Erkrankungen der Patienten sind im Hinblick auf das primäre Gallenblasenkarzinom keine Besonderheiten und bemerkenswerte Häufungen zu entdecken. Wie aus der Abbildung 5 ersichtlich ist, ist die am häufigsten angegebene Krankheit Masern. Bei 33 aller 63 Gallenblasenkarzinome ist sie in der Jugend aufgetreten. Von den 63 Patienten mußten sich 21 in früheren Jahren operieren lassen; 6 davon zweimal und öfter. Eine Frau mit 48 Jahren mußte sich 9 Operationen unterziehen.

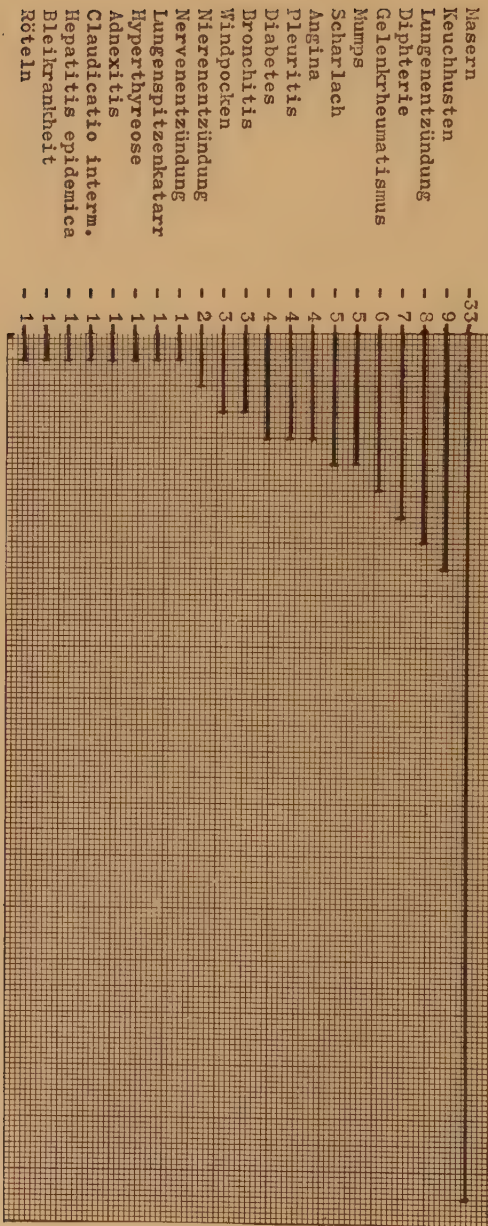


Abb. 5
Frühere Erkrank-
ungen, nach der
Häufigkeit geord-
net.

Bei 8 der 50 Frauen mit einem primären Gallenblasenkarzinom sind in früheren Zeiten Aborte zu verzeichnen. 4 Frauen hatten einen einzigen Abort, während 3 einen weiteren und 1 Frau sogar 3 Aborte erlitten.

Wie anlässlich der Ergründung der Faktoren der Determinationsphase bereits vermerkt ist, sieht BÜRGER in einer fehlgeleiteten Umwandlung der Sexualhormone den kausalen Faktor dieser Phase. Die Lebenszeit, in welcher die Bildung der Sexualhormone nachläßt, setzt er dabei mit der Zeit der Krebsentstehung gleich.

Unter diesem Gesichtspunkt sind in der Tabelle 13 das Alter bei Eintritt der Menopause, der Zeit der nachlassenden Hormonbildung, das Alter bei Auftreten der ersten Gallenbeschwerden und das Alter bei der Aufnahme in das Krankenhaus gegenübergestellt.

Bei 13 von 32 Frauen mit primärem Gallenblasenkarzinom - in der Tabelle 13 sind diese Fälle mit einem x gekennzeichnet -, bei denen ein Eintrag in der Krankenannamne über den Eintritt der Menopause zu finden ist, ist festzustellen, daß Beschwerden von seiten der Gallenblase bereits vor der Menopause aufgetreten sind. Da außerdem in 10 dieser 13 Fälle die ersten Beschwerden 7 bis 33 Jahre vor der letzten Menstruation verzeichnet sind, scheint der Hypothese BÜRGER's wenig Bedeutung beigemessen werden zu dürfen.

Patientin	Alter bei Eintritt der Menopause	Alter bei Auftreten der 1. Gallen- symptome	Alter bei der Kranken- hausaufnahme
	1	40	55
	2	40	59
	3	42	44
	4	44	67
x	5	45	31
	6	45	80
x	7	45	36
	8	46	Jahre vor 63
x	9	46	43
	10	46	54
	11	47	61
x	12	47	27
x	13	47	38
x	14	48	39
	15	48	60
x	16	48	46
x	17	50	48
x	18	50	28
x	19	50	17
	20	50	68
	21	50	69
	22	50	60
	23	51	71
	24	51	60
x	25	52	24
	26	53	65
x	27	53	38
	28	54	66
x	29	54	47
	30	54	Jahre vor 76
	31	55	63
	32	61	63

Tab. 13

Gegenüberstellung der Altersangaben von Menopause, Auftreten der ersten Gallenbeschwerden und Krankenhausaufnahme bei 32 Frauen mit primärem Gallenblasenkarzinom. Die Fälle, bei denen das Auftreten der ersten Gallensymptome vor dem Eintritt der Menopause stattgefunden hat, sind mit einem x gekennzeichnet.

Geschlechtsverteilung.

Das Karzinom der Gallenblase ist wesentlich häufiger beim weiblichen Geschlecht anzutreffen. Nach RIVKIN handelt es sich bei 90% aller Gallenblasenkarzinome um Frauen; nach KAUFMANN sind es 87% und nach KRAMER 74%. Die 50 der 63 in dieser Arbeit untersuchten Krebsfälle, bei denen es sich um Frauen handelt, machen 79,4% aller Karzinomfälle aus. Das Frauen-Männer-Verhältnis läßt sich mit 3,85 : 1 ausdrücken.

Bei HEGGLIN, SCHIFF und REIFFERSCHIED findet sich ein Verhältnis von 4 : 1. SCHNEIDERBAUR gibt ein Verhältnis von 3 : 1 an, KOLLWITZ, wie COURVOISIER von 5 : 1, BÖTTIGER von 3,6 : 1, KRAMER von 3,8 : 1 und ZENKER von 6 : 1. Diagnostisch hat das häufigere Vorkommen des primären Gallenblasenkrebses beim weiblichen Geschlecht wegen der bei den Frauen überwiegenden Gallenleiden keine Bedeutung. Von den 1 823 Fällen einer Cholelithiasis aus dem Krankengut des Dritten Ordens in München in den Jahren 1950 bis 1966 fallen allein 1 505 auf das weibliche Geschlecht, während der Rest von 318 Fällen, also ungefähr 17,5% dieses Gallenblasenleidens, auf das männliche Geschlecht fallen.

Altersverteilung.

Bezüglich des Lebensalters ist beim Karzinom der Gallenblase festzustellen, daß die Mehrzahl der Fälle zwischen

dem 50. und dem 75. Lebensjahr zu beobachten ist. Auffallend ist dabei - wie aus der Tabelle 7 zu ersehen ist - die Häufung bei den Männern jenseits des 70. Lebensjahres, während der Krebs der Gallenblase bei den Frauen zwischen dem 60. und dem 65. Lebensjahr gehäuft auftritt. Diese Tatsache bestimmt auch das höhere Durchschnittsalter von 67,0 Jahren beim männlichen Geschlecht gegenüber 61,5 Jahren bei den Frauen. Das Durchschnittsalter für beide Geschlechter kann mit 62,5 Jahren angegeben werden. Wie schon anlässlich der Tabelle 7 erwähnt wurde, drücken diese Zahlen das durchschnittliche Alter bei der Krankenhausaufnahme aus, nicht aber das Durchschnittsalter zur Zeit des Beginns des Krebsgeschehens. Der wahre Beginn des autonomen Wachstums der malignen Geschwulst liegt zeitlich vor dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme, denn bei allen Patienten hat das Karzinom zur Zeit der Aufnahme bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht. Der wirkliche Beginn des Krebsgeschehens wiederum, also das Ergebnis von Determination und Realisation, ist zeitlich noch vor dem autonomen Wachstumsbeginn anzusetzen.

Dadurch, daß diese beiden Stadien zeitlich getrennt angesetzt werden müssen, macht es große Schwierigkeiten, die ersten Gallenbeschwerden der Patienten richtig zuzuordnen. Bei den von den Kranken angegebenen ersten Beschwerden kann es sich um Anzeichen einer Erkrankung handeln, aus der sich das Krebsgeschehen entwickelt. Eben-

so kann auch bereits ein Symptom eines ausgebildeten Karzinoms vorliegen. Daneben gibt es noch die dritte Möglichkeit, daß die ersten Beschwerden Symptome einer Erkrankung sind, die unabhängig vom Krebsgeschehen entstanden und wieder abgeheilt ist, ohne irgendwelchen Einfluß auf den jetzigen Zustand ausgeübt zu haben. Patienten mit langjähriger Gallenanamnese lassen sich dieser Möglichkeit zuordnen.

Gallenanamnese	Anzahl der Fälle		
	Frauen	Männer	gesamt
bis 1 Jahr	22	9	31
bis 5 Jahre	8	2	10
bis 10 Jahre	3	1	4
bis 15 Jahre	3	-	3
bis 20 Jahre	3	1	4
bis 25 Jahre	3	-	3
bis 30 Jahre	2	-	2
bis 35 Jahre	2	-	2
bis 40 Jahre	1	-	1
	47	13	60

Tab. 14

Verteilung von 60 Krebskranken auf die Dauer der Anamnese. Wegen ungenauer Angaben ist auf 3 Fälle verzichtet.

Nach den Angaben in der Tabelle 14 lassen sich die Patienten - wie es bereits in ähnlicher Form bei WEYER und GIESELER geschehen ist - in drei Gruppen unterteilen.

Die 1. Gruppe umfaßt Krebskranke mit einer kurzen Gall

lenvorgeschichte. Da das primäre Gallenblasenkarzinom ein äußerst schnelles Wachstum zeigt, scheint es angebracht, Patienten mit einer Anamnesedauer bis zu 1 Jahr in dieser Gruppe zusammenzufassen. Die ersten Beschwerden in dieser Gruppe sprechen für ein bereits fortgeschrittenes Krebsstadium.

1. Beschwerden vor	Anzahl der Fälle
-----------------------	------------------

3 Wochen	4
4 Wochen	4
6 Wochen	2
10 Wochen	1
3 Monaten	4
4 Monaten	1
5 Monaten	6
6 Monaten	2
7 Monaten	2
8 Monaten	1
9 Monaten	1
12 Monaten	3

31

Tab. 15

Genaue Aufteilung der 31 Krebskranken auf die Dauer der Gallenanamnese bis zu 1 Jahr.

Aus der Tabelle 14 ist zu ersehen, daß zu dieser Gruppe 31 Krebskranke zu zählen sind. Da in dieser Tabelle nur über 60 Erkrankte Aussagen gemacht werden können - bei 3 Frauen ist über die Dauer der Vorgeschichte kein verwertbarer Vermerk zu finden -, gehören dieser 1. Gruppe 51,8 Prozent der Fälle an. Die Gruppe 1 mit einer Gallenvorgeschichte bis zu 1 Jahr ist in der Tabelle 15 noch

einmal gesondert aufgegliedert. Dabei fällt zunächst einmal auf, daß 24 von 31 Krebskranken eine Gallenanamnese von weniger als 6 Monaten aufweisen und außerdem ist zu erkennen, daß sich allein in dieser Gruppe 9 Männer, also etwa $\frac{2}{3}$ der 13 Fälle eines primären Gallenblasenkarzinomes des männlichen Geschlechtes, befinden.

In der 2. Gruppe, der Gruppe mit einer Gallenanamnese bis 20 Jahre, lassen sich 21 Krebskranke zusammenfassen. Allein die Hälfte dieser Patienten weisen eine Vorgeschichte bis zu 5 Jahren auf. In dieser Gruppe vereinigen sich Kranke, deren erste Beschwerden sich auf das entwickelte Karzinom zurückführen lassen, und Kranke, bei denen die ersten Beschwerden Äußerungen von krankhaften Ereignissen sind, aus denen sich der Krebs entwickelt.

Die übrigen 8 Krebskranke gehören der 3. und letzten Gruppe mit einer Anamnese von über 20 Jahren an. Bei dieser Gruppe darf bereits die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, daß die als erste Beschwerden angegebenen Krankheitsanzeichen in keiner echten Beziehung stehen zur Krebsgenese, Krebserkrankung und Krebsfolge.

Ungeachtet dieser Gruppeneinteilung läßt sich aus der Anamnesedauer dieser 60 Krebsfälle die durchschnittliche Anamnese berechnen. Sie liegt bei 34,5 Monaten, also bei ungefähr 7 Jahren. Ohne die Frage nach der Ursache der ersten Beschwerden zu berücksichtigen, kann die Entwicklung des Krebses der Gallenblase dann durchschnittlich

zwischen dem 56. und dem 63. Lebensjahr angesetzt werden.

Alter bei Auftreten der 1. Beschwerden	Anzahl der Fälle		
	Frauen	Männer	gesamt
17	1	-	1
18	1	-	1
21	1	-	1
24	1	-	1
27	1	-	1
28	1	-	1
31	1	-	1
36	1	-	1
38	2	-	2
41	1	-	1
43	1	-	1
44	1	1	2
46	2	-	2
47	2	-	2
48	1	-	1
49	2	1	3
54	1	1	2
56	-	1	1
58	1	-	1
59	2	-	2
60	4	1	5
61	1	-	1
62	2	1	3
63	5	-	5
65	1	-	1
66	1	-	1
67	1	-	1
68	2	1	3
69	1	-	1
71	1	1	2
73	1	-	1
74	1	2	3
75	-	2	2
76	-	1	1
80	1	-	1
86	1	-	1
	47	13	60

Tab. 16

Altersverteilung bei Auftreten der ersten Beschwerden.

Diese Angaben lassen sich noch vervollkommen, wenn man die Anamnesedauer jedes einzelnen Krebskranken auf sein Alter bei der Krankenhausaufnahme anrechnet. Die Altersverteilung zur Zeit der ersten Beschwerden läßt sich dann so angeben, wie es in der Tabelle 16 geschehen ist. Bei einem Vergleich mit der Tabelle 7, die die Altersverteilung zur Zeit der Krankenhausaufnahme aufzeigt, ist zu erkennen, daß sich die Fälle jetzt nicht mehr über eine Altersspanne von 49 Jahren, sondern über 69 Jahre hin verteilen. Auch die jüngeren Jahrgänge zwischen dem 17. und dem 38. Lebensjahr ordnen sich damit in das Beobachtungsgut des primären Gallenblasenkarzinomes ein.

Aus den Angaben der Tabelle 16 läßt sich das Durchschnittsalter bei Auftreten der ersten Gallensymptome errechnen. Es liegt bei den Frauen bei 56,5 Jahren, bei den Männern bei 64,8 Jahren und bei allen 60 verwerteten Krebskranken bei 58,2 Jahren.

Nach diesen Berechnungen ist das Karzinom der Gallenblase bei den Frauen durchschnittlich etwa zwischen dem 56. und dem 62. Lebensjahr entstanden. Beim männlichen Geschlecht liegt der Zeitpunkt der Krebsentwicklung durchschnittlich zwischen dem 64. und dem 68. Lebensjahr. Nach der Tabelle 17, die noch einmal die genauen Durchschnittsalter zur Zeit des Auftretens der ersten Beschwerden und zur Zeit der stationären Aufnahme angibt, liegt die für

die Genese des primären Gallenblasenkarzinomes entscheidende Zeit zwischen dem 56. und dem 68. Lebensjahr.

	bei den Frauen	bei den Männern	bei allen Karzinom- fällen
Durchschnittsalter bei Auftreten der 1. Beschwerden	56,5	64,8	58,2
Durchschnittsalter bei der Aufnahme in das Krankenhaus	61,5	67,0	62,5

Tab. 17
Durchschnittsalter (Zusammenfassung).

Symptomatik.

Die Symptomatik des primären Gallenblasenkarzinomes ist gekennzeichnet durch das Auftreten einer Vielzahl unspezifischer Erscheinungen. Wenn DIAZ aus dieser Vielzahl als klassische Symptome des primären Gallenblasenkarzinomes Schmerzen, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Ikterus, Tumor, Muskelabwehrspannung und Aszites angibt, so sind diese Erscheinungen, abgesehen vom tastbaren Tumor im Gallenblasenbereich, nicht nur für das Gallenblasenkarzinom, sondern auch für viele andere Krebserkrankungen des Abdomens zutreffend. Ihr Auftreten bedeutet, daß der Krebs bereits ein fortgeschrittenes Stadium angenommen hat. Dabei hat nicht nur jeder Krebsfall seine eigene Symptomatik, sondern die Symptome sind auch ab-

hängig vom Stadium des Krebses. So sind auch die ersten auftretenden Beschwerden zu trennen von den Erscheinungen der späteren Krankheitsphasen.

Für die ersten Beschwerden wiederum müssen Unterschiede gemacht werden nach der Zeitspanne, die zwischen dem Auftreten dieser ersten Symptome und dem Zeitpunkt der klinischen Untersuchung liegt. Beschwerden nämlich, die zum ersten Male kurz vor der Klinikeinweisung aufgetreten sind, also zu einem Zeitpunkt, in dem der sichere letale Ausgang der Erkrankung abzusehen ist, haben einen anderen Charakter als die Beschwerden, die am Anfang einer chronisch-verlaufenden Krankheit mit der Folge einer malignen Entartung stehen. Aus diesem Grund ist in der Tabelle 18 bei der Nennung und Verteilung der ersten Gallensymptome die Einteilung in die 3 Gruppen, die bereits bei der Anamnesedauer vorgenommen wurde, beibehalten worden.

Das hervorstechendste erste Symptom in der Gruppe 1, der Gruppe mit einer Anamnese bis zu 1 Jahr, ist der Schmerz im rechten Oberbauch. Dieser im Gegensatz zur Kolik bohrende Dauerschmerz unter dem rechten Rippenbogen ist das Zeichen für eine bereits ausgebreitete Metastasierung. RIVKIN führt diese Schmerzen auf eine karzinomatöse Infiltration der perineuralen Lymphscheiden zurück. Nach GIESELER und Mitarbeitern wird dieser Dauerschmerz durch eine Tumorroklusion des großen Gallenganges verursacht.

1. Erscheinungen	Anzahl der Fälle			
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	gesamt
Koliken	2	10	5	17
Oberbauchschmerzen	10	5	1	16
Ikterus	2	2	3	7
Müdigkeit	5	-	-	5
Erbrechen	2	1	1	4
Magensensationen	2	1	-	3
Cholecystitis	-	2	1	3
Sodbrennen	2	-	-	2
Völlegefühl	1	1	-	2
Durchfall	2	-	-	2
Aufstoßen	1	1	-	2
Gallensteine	-	1	1	2
Nabelmetastase	1	-	-	1
Appetitlosigkeit	1	-	-	1
Druck in der Nabelgegend	1	-	-	1
Brechreiz	1	-	-	1
Verstopfung	1	-	-	1
Rückenschmerzen	-	-	1	1
Druckgefühl in der Brust	1	-	-	1
Unterbauchschmerzen	-	1	-	1
Fieber	1	-	-	1
Supraclavicularknoten links	1	-	-	1

Tab. 18

Verteilung der ersten Beschwerden auf die Gruppen mit verschiedener Anamnesedauer.

Eine zweite Erscheinung der ersten Gruppe verdient ebenfalls Beachtung. Es handelt sich um die plötzlich eintretende und anhaltende Müdigkeit mit der Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Fähigkeiten des erkrankten Menschen.

Diese und andere Symptome, wie das plötzliche Auftreten des Supraclavicularknotens oder der Nabelmetastase, kennzeichnen die Symptomatik dieser 1. Gruppe (siehe Tabelle): Die ersten Erscheinungen sind Folgen des bereits

ausgebildeten Karzinomes, das meistens dann schon den Zustand der Inoperabilität erreicht hat. Die Entwicklung des Karzinomes selbst aber verläuft über lange Zeit symptomlos.

Die 2. Gruppe dagegen läßt sich charakterisieren durch das Auftreten allgemeiner Erscheinungen und daran anschließende schmerzfreie Intervalle, auf die dann wieder symptomreiche Phasen folgen. Der Charakter der Beschwerden und die Art der Ausstrahlung der Schmerzen bleibt dabei über Jahre hinaus unverändert. Nach WEYER stellt eine Änderung dieses Schmerzphänomens, zum Beispiel der Wechsel von kolikartigen Schmerzen zum Dauerdruckschmerz im Gallenblasenbereich, ein Charakteristikum des Gallenblasenkrebses dar. Die am häufigsten auftretenden ersten Erscheinungen der Gruppe 2 sind auch Koliken, die von 10 der 21 Krebskranken dieser Gruppe als primär angegeben werden.

Auch in der Gruppe 3 mit einer Gallenanamnese über 20 Jahre stehen die Koliken an erster Stelle. Nur muß an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden, da es schwer fällt, die ersten Erscheinungen der Gruppe 3 in Beziehung zur Entwicklung des Gallenblasenkarzinomes zu setzen. Alle unter dieser Gruppe als erste Symptome aufgeführten Beschwerden müssen aber nicht vom Beginn des Krebsgeschehens vollkommen unabhängig sein; ein echter Zusammenhang kann durchaus vorhanden sein. Die Gelb-

sucht, die in dieser Gruppe von drei Patienten - bei einer Patientin war sie 31 Jahre vor der Krankenhausaufnahme aufgetreten - als erstes Krankheitszeichen angegeben wird, kann in Verbindung stehen mit dem Krebsgeschehen, aber auch unabhängig von einer Erkrankung der Gallenblase, also zum Beispiel hepatogen entstanden sein. Nur in zwei der insgesamt sieben Ikterusfälle ist eine Beteiligung der Gallenblase deutlich zu sehen. Es handelt sich dabei um einen Ikterus mit Koliken und einen Ikterus mit Schmerzen im Bereich der Gallenblase. Diese Fälle haben allerdings auch eine Anamnese von nur 5, beziehungsweise 3 Jahren.

Betrachtet man die ersten Erscheinungen des Gallenblasenkarzinomes ohne die Gruppeneinteilung, so kann man feststellen, daß die häufigsten Erstsymptome die Koliken und die Oberbauchschmerzen sind. Bei den anderen genannten Beschwerden ist noch von Bedeutung, daß ihr Auftreten selten allein, sondern meist in Symptomengruppen stattgefunden hat. Solche Gruppen sind zum Beispiel Brechreiz-Sodbrennen-Aufstoßen oder Durchfall-Erbrechen. Andere Gruppierungen sind Müdigkeit-Oberbauchschmerzen und Völlegefühl-Aufstoßen.

Auch die Symptomatik für die gesamte Dauer des Krebsleidens ist von solchen Symptomgruppen aufgebaut. In der Tabelle 19 allerdings sind die Beschwerden der 63 Krebskranken einzeln aufgeführt.

Beschwerden	Zahl
Gewichtsabnahme	40
Appetitlosigkeit	35
Verstopfung	33
Ikterus	27
Koliken	27
Schmerzen Rücken	27
Schmerzen Oberbauch rechts	24
Erbrechen	20
Schmerzen Schulter	17
Müdigkeit	16
Schmerzen Unterbauch rechts	14
Übelkeit	11
Allgemeine Bauchschmerzen	9
Aufstoßen	9
Juckreiz	8
Völlegefühl	8
Sodbrennen	7
Fieber	6
Durchfall	5
Durst	5
Kopfschmerzen	2

Tab. 19

Beschwerden bei 63 Karzinomfällen

Das Hauptsymptom ist bei den 63 Fällen des primären Gallenblasenkarzinomes die Abnahme des Körpergewichtes. Bei 40 Krebskranken (63,5%) ist sie innerhalb kurzer Zeit aufgefallen. Dabei schwanken die Angaben über das verlorene Körpergewicht sehr stark. Sie liegen zwischen geringen Verlusten an Körpersubstanz innerhalb von Monaten und gewaltigen Gewichtsstürzen innerhalb weniger Wochen. Bei einigen Patienten ist eine deutliche Gewichtsabnahme erst während des Krankenhausaufenthaltes zu bemerken, während andere Kranke zur Zeit der Krankenhausaufnahme bereits bis zu 25% ihres früheren Körpergewichtes ver-

loren haben. So klagt zum Beispiel eine Patientin über eine Gewichtsabnahme von vierzig Pfund in einem Zeitraum von sechs Wochen.

Die Gewichtsabnahme, wie die in 55,5% aller Fälle aufgetretene Inappetenz sind bereits Begleitsymptome des Krebsleidens und Zeichen eines fortgeschrittenen Stadiums.

Die an dritter Stelle der Tabelle 19 stehende Obstipation ist für das primäre Gallenblasenkarzinom ebenso uncharakteristisch wie die später aufgeführten Symptome Erbrechen, Übelkeit, Aufstoßen, Völlegefühl, Sodbrennen und Durchfall. Diese Erscheinungen sind Allgemeinsymptome eines ausgeprägten Krankheitsgeschehens. Nur dadurch, daß diese Symptome bei einem hohen Prozentsatz der Krebskranken zu finden sind, verdienen sie in der Tabelle Beachtung. Die Verstopfung nämlich ist bei 52,3% der Fälle aufgetreten, Erbrechen bei 31,7%, Übelkeit bei 17,4%, Aufstoßen bei 14,3%, Völlegefühl bei 12,8% und Sodbrennen bei 11,1%. Ein Ikterus wird von 42,8% der Patienten angegeben. Bei 2/3 der Kranken war die Gelbsucht bei der Krankenhausaufnahme noch manifest. Bei 9 hat er sich kurzfristig zurückgebildet.

Aufgetretene Schmerzen	Zahl
Koliken	27
Dauerschmerzen im rechten Oberbauch	24
Schmerzausstrahlungen in Rücken und Schulter	17
Schmerzausstrahlungen in Rücken und rechten Unterbauch	14
Allgemeine Bauchschmerzen	8

Tab. 20
Verteilung der Schmerzsymptome.

Schmerzsensationen sind zwar bei allen 63 Krebsfällen aufgetreten, doch sind diese nach Lokalisation und Charakter zu trennen. Wie in der Tabelle 20 zu sehen ist, sind kolikartige Schmerzen, Dauerschmerzen im rechten Oberbauch, Schmerzausstrahlungen in die Schulter und den Rücken, Schmerzausstrahlungen in den rechten Unterbauch und den Rücken, allgemeine Bauchschmerzen und Kopfschmerzen voneinander zu unterscheiden. Dabei können die Kopfschmerzen als sekundäre Erscheinungen ausgedeutet werden. Es fällt auf, daß bei Rückenschmerzen gleichzeitig über Schulterschmerzen oder Schmerzen im rechten Unterbauch geklagt wird. In keinem Fall sind Schmerzen an einer dieser Stellen allein bemerkt worden.

Bei einer genauen Trennung der Schmerzphänomene nehmen nach der Tabelle 19 die Koliken und die Rückenschmerzen mit je 42,8% die 5. Stelle unter den Beschwerden beim Gallenblasenkrebs ein, gefolgt von dem Dauerschmerz im rechten Oberbauch mit 38,1%. Mit Ausnahme der Koliken können alle Schmerzsensationen, wenn sie über längere Zeit bestehen bleiben, als Krebsäußerungen aufgefaßt werden. So lassen sich die allgemeinen Bauchschmerzen und die Unterbauchschmerzen durch das Übergreifen des Krebses auf die Nachbarorgane und durch die damit unter Umständen verbundene Stenosierung erklären (HYDEN).

Bei einem Vergleich der Symptome der 63 Karzinomfälle

dieser Arbeit mit den Symptomen des Gallenblasenkrebses in anderen Mitteilungen, kann man feststellen, daß es sich immer um gleiche Symptome handelt, daß sie sich aber von Klinik zu Klinik verschieden einstufen lassen. Während nach den Krankengeschichten der Fälle dieser Arbeit die Gewichtsabnahme das Kardinalsymptom darstellt, ist das Hauptsymptom nach KRAMER und nach GIESELER der Druckschmerz im rechten Oberbauch, über den bei 73%, beziehungsweise bei 76,6% und bei 100% geklagt wurde. Die Gewichtsabnahme steht bei KRAMER an der dritten Stelle hinter der Inappetenz und bei GIESELER sogar an der siebenten Stelle der Symptomenhäufigkeit. Auch in den Veröffentlichungen von GLENN und SCHNEIDERBAUR ist der Dauerschmerz das am häufigsten auftretende Symptom beim primären Gallenblasenkarzinom. Nach GRADISCHNIG und nach NEIDLING führt der Ikterus die Tabelle an. Lediglich bei RUSSELL ist ebenfalls die Gewichtsabnahme als Hauptsymptom zu finden.

Aus diesen Angaben ist zu ersehen, daß weder ein Frühsymptom des Gallenblasenkrebses, noch ein Hauptsymptom angegeben werden kann. Die Lokalisation, das Wachstum und die Ausbreitung des Krebses bestimmen die Art der Erscheinungen und die führenden Symptome. Umwächst der Tumor den großen Gallengang, wird der Ikterus die leitende Rolle des Krebsleidens spielen. Bei einer Ausdehnung des Tumors auf die Leberpforte und bei einer sekun-

dären Peritonealkarzinose kann es zum Auftreten eines Aszites kommen (KRAMER, HYDEN). Die Art des Übergreifens der malignen Geschwulst auf die Nachbarorgane und die damit verbundenen Folgen entscheiden über den Charakter der Schmerzsensationen. Gewichtsabnahme, Übelkeit, Erbrechen und die anderen Symptome sind ebenfalls Auswirkungen des ausgebildeten Krebses. So sind alle Erscheinungen bereits Begleitsymptome eines fortgeschrittenen Krebsstadiums. Die Diagnose bedeutet dabei, daß von einer Therapie kein heilender Erfolg mehr zu erwarten ist.

3. Befund.

In allen Fällen des primären Gallenblasenkarzinomes erlaubt die Symptomatik allein aber nur eine Verdachtsdiagnose. Die Erscheinungen sind so vielgestaltig und uncharakteristisch, daß ihr Auftreten nur allgemein auf einen malignen Prozeß schließen läßt. In vielen Fällen sind es erst die Untersuchungsbefunde und Laboratoriumsuntersuchungen, die die Verdachtsdiagnose nahelegen.

Der Untersuchungsbefund.

Zu den auffallendsten Erscheinungen zählt der Ikterus. Bei 18 der 63 in dieser Arbeit vorgestellten Krebsfälle ist bei der Krankenhausaufnahme eine deutliche Gelbfärbung der Skleren und der Haut zu erkennen. Es stellt sich

hier, wie in jedem Fall einer Gelbsucht, das Problem der möglichst sicheren Unterscheidung einer intrahepatischen und extrahepatischen Cholestase. Diese Differentialdiagnose ist heute nach allgemein gültiger Auffassung innerhalb der ersten drei Wochen nach Beginn der Gelbsucht unter Heranziehung der entsprechenden Laboruntersuchungen mit einer hohen Treffsicherheit möglich. Die Werte für die Transaminasen, die alkalische Phosphatase, das Cholesterin, der Eisen-Kupfer-Spiegel und der Thymol-Trübungstest, sowie der Prothrombintest sind die hierfür wichtigsten Kriterien. Besteht der Ikterus aber schon längere Zeit und sind die eben genannten Untersuchungen nicht zu Beginn der Gelbsucht angestrebt worden, erhöhen sich die Schwierigkeiten, die intrahepatische und die extrahepatische Cholestase zu unterscheiden. An weiteren Untersuchungen stehen zur Verfügung die Laparoskopie, sowie die in neuerer Zeit mehrfach empfohlene transhepatische Cholangiographie. Letztere Methode ist infolge eines Risikos der subtilen Technik noch nicht allgemein anerkannt. Die normalen Röntgenuntersuchungen des Gallengangs-systems scheiden ja bekanntlich bei jeder Form des Ikterus infolge der sekretorischen Insuffizienz der Leber aus.

Auch die Wertigkeit der Elektrophorese mit der Vermehrung der Gamma-Globuline läßt hier vielfach im Stich.

Unter Umständen kommt vielfach der klinischen Untersuchung

mit der Vergrößerung der Leber, sowie einem palpablen Tumor in der Gallenblasengegend eine gewisse Bedeutung zu.

Was das erste Symptom anbelangt, so war es bei 27 Gallenblasenkarzinomen mehr oder weniger deutlich festzustellen, wie aus nachfolgender Tabelle ersichtlich ist.

Lebervergrößerung	Zahl
Gering	1
1 Querfinger	4
1-2 Querfinger	3
2 Querfinger	5
3 Querfinger	8
3-4 Querfinger	1
4 Querfinger	2
4-5 Querfinger	1
5 Querfinger	1
bis Nabelhöhe	1
	27

Tab. 21
Leberausdehnung bei 27 Krebskranken.

Zwar ist die Hepatomegalie kein klassischer Befund des primären Gallenblasenkarzinoms, da sie bei zahlreichen anderen Erkrankungen ebenfalls auftreten kann, ihre Feststellung aber engt im Rahmen der allgemeinen Symptomatik den Bereich der möglichen Krankheiten ein. Im Falle des Gallenblasenkarzinoms kann die Leber durch eine Karzinommetastasierung vergrößert sein oder es liegt eine sekundäre biliäre Leberzirrhose oder eine chronische Cholangiohepatitis vor.

Gegenüber der Lebervergrößerung ist beim Gallenblasenkarzinom ein palpabler Tumor im Gallenblasenbereich seltener anzutreffen. Bei 17 der 63 Karzinomkranken war eine Resistenz im Gebiet der Gallenblase zu tasten.

Laboratoriumsuntersuchung.

Bei der Möglichkeit einer differentialdiagnostischen Abklärung wird in größeren diesbezüglichen Arbeiten auch auf das Vorkommen einer Anämie und Leukozytose hingewiesen. Aus Gründen der besseren Übersicht wurde das Krankengut bezüglich dieser beiden Symptome getrennt nach den weiblichen und männlichen Karzinomträgern in den folgenden Tabellen dargestellt.

Fall	Erythrozyten (Mill.)	Hämoglobin (%)	Färbeindex	Leukozyten (Taus.)
1	3,48	70	1,0	8,9
2	4,62	90	0,9	7,8
3	4,70	96	1,0	10,2
4	-	-	-	-
5	3,95	85	1,0	7,9
6	3,65	76	1,0	3,6
7	4,36	90	1,0	8,8
8	-	-	-	-
9	2,10	38	0,86	9,4
10	4,54	100	1,03	19,8
11	4,65	101	1,03	6,4
12	4,95	102	0,97	10,9
13	3,30	58	0,9	5,8

Tab. 22

Verhalten von Erythrozytenzahl und Leukozytenzahl je Kubikmillimeter, sowie von Hämoglobin Gehalt und Färbeindex bei den 13 Männern mit Gallenblasenkrebs.

Fall	Erythrozyten (Mill.)	Hämoglobin (%)	Färbeindex	Leukozyten (Taus.)
1	4,3	84	0,9	4,5
2	4,47	80	0,9	8,7
3	3,52	72	1,0	7,2
4	4,0	70	0,87	9,4
5	2,0	55	0,9	13,2
6	-	-	-	-
7	4,0	72	0,9	13,5
8	3,5	66	0,9	10,1
9	3,32	65	0,9	24,8
10	-	-	-	-
11	3,56	58	0,82	7,2
12	3,7	75	1,0	9,9
13	3,7	72	0,9	9,3
14	3,68	75	1,0	6,2
15	4,26	90	1,0	4,8
16	5,3	100	1,0	5,1
17	4,62	92	1,0	4,8
18	4,13	82	1,0	7,1
19	-	-	-	-
20	3,75	68	0,9	10,8
21	4,1	84	1,0	13,6
22	4,0	78	0,9	8,6
23	4,02	81	1,0	5,4
24	3,3	78	1,0	8,4
25	-	-	-	-
26	4,34	80	0,9	9,1
27	3,55	72	1,0	8,6
28	3,75	78	1,0	14,2
29	3,76	72	0,9	7,5
30	4,06	82	1,0	8,7
31	4,4	89	1,0	8,7
32	-	-	-	-
33	4,2	81	0,95	6,5
34	3,85	69	0,9	3,7
35	4,41	79	0,89	9,2
36	4,7	88	0,93	5,4
37	3,82	72	0,94	5,3
38	3,55	73	1,04	5,4
39	5,06	104	1,05	5,6
40	3,72	88	1,04	11,0
41	4,7	98	0,9	4,2
42	3,85	92	1,05	4,5
43	3,7	84	1,0	7,4
44	3,52	82	1,02	10,8
45	4,45 96	96	0,95	11,4

Tab. 23 Teil 1

Fall	Erythrozyten (Mill.)	Hämoglobin (%)	Färbeindex	Leukozyten (Taus.)
46	5,6	102	0,95	5,1
47	4,1	94	1,01	6,2
48	2,95	74	1,04	6,9
49	3,97	81	1,0	11,3
50	4,31	88	1,0	9,3

Tab. 23 Teil 2

Tab. 23

Verhalten von Erythrozytenzahl und Leukozytenzahl je Kubikmillimeter, sowie von Hämoglobingehalt und Färbeindex bei 50 Frauen mit Gallenblasenkarzinom.

Eine Verminderung der Erythrozytenzahl je Kubikmillimeter unter 4 Millionen bei den Frauen und unter 4,5 Millionen bei den Männern ist dabei insgesamt bei 28 Patienten festzustellen. Allerdings ist die Abnahme der Erythrozytenzahl in den meisten Fällen nicht auffallend. Nur bei 2 Frauen ist eine deutliche Verminderung unter 3 Millionen zu sehen. Bei 3 Männern liegt die Erythrozytenzahl unter 3,5 Millionen.

	Anzahl	
	Frauen	Männer
Verminderung der Erythrozytenzahl	22	6
Verminderung des Hämoglobingehaltes	6	4
Normochrome Anämie	15	4
Hypochrome Anämie	2	1
Hyperchrome Anämie	5	-

Tab. 24

Anämien bei 63 Karzinomkranken

6 Frauen zeigen eine deutliche Verminderung des Hämoglobingehaltes unter 70% des Normalwertes von 14g/10Cml Blut. Bei 4 Männern liegt der Hämoglobingehalt der Erythrozyten unter 12,8g/10Cml.

Auf Grund der Färbeindexe lassen sich 19 Fälle einer normochromen Anämie, 3 Fälle einer hypochromen Anämie und 5 hyperchrome Anämien unterscheiden.

Gesamtzahl der Leukozyten je Kubikmillimeter	Anzahl bei den	
	Frauen	Männern
über 15 000	1	1
10 000 bis 15 000	10	2
8 000 bis 10 000	12	3
5 500 bis 8 000	10	4
4 000 bis 5 500	11	-
unter 4 000	1	1
keine Angaben	5	2

Tab. 25

Verhalten und Verteilung der Leukozytengesamtzahlen.

In den Tabellen 22, 23 und 25 ist weiterhin zu erkennen, daß bei 29 Krebskranken die Leukozytenzahl je Kubikmillimeter erhöht ist. Da außerdem bei insgesamt 13 Kranken eine Leukopenie mit einer Leukozytenzahl von unter 5 500 zu verzeichnen ist und bei 7 Patienten Angaben über das Blutbild fehlen, liegt nur bei 14 Krebskranken die Gesamtzahl der Leukozyten innerhalb des Bereiches der Normalwerte.

Fall	Baso- phile (%)	Eosino- phile (%)	Neutrophile stabkernige (%)	segmentierte (%)	Lympho- zyten (%)	Mono- zyten (%)
1	-	12	1	65	22	-
2	-	5	1	59	35	-
3	1	1	5	67	20	6
4	-	2	1	74	21	2
5	2	2	11	62	16	7
6	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-
8	1	2	4	71	15	7
9	3	-	5	80	6	6
10	-	-	-	-	-	-
11	-	4	3	44	45	4
12	2	-	4	70	24	-
13	1	1	7	56	31	4
14	-	-	6	69	15	10
15	-	4	-	63	29	4
16	-	1	3	64	30	2
17	-	2	2	58	38	-
18	1	-	2	70	24	3
19	-	-	-	-	-	-
20	1	1	4	70	22	2
21	1	-	3	80	16	-
22	-	-	4	70	23	3
23	1	-	5	53	39	2
24	-	2	1	70	23	4
25	-	-	-	-	-	-
26	-	-	1	65	30	4
27	-	2	2	77	17	2
28	1	2	7	69	14	7
29	3	3	1	56	34	3
30	-	-	11	74	12	3
31	2	2	3	67	24	2
32	-	-	-	-	-	-
33	-	-	8	66	22	4
34	-	-	6	61	29	4
35	2	2	20	50	20	6
36	-	4	8	62	22	4
37	-	-	10	50	30	10
38	4	2	5	66	21	2
39	1	2	6	54	34	3
40	1	-	12	66	21	-
41	-	-	6	59	27	8
42	-	5	11	59	18	7
43	-	-	14	59	22	5
44	-	1	4	79	11	5
45	-	8	7	57	25	3

Tab. 26 Teil 1

Fall	Baso- phile (%)	Eosino- phile (%)	Neutrophile stabkernige (%)	segmentierte (%)	Lympho- zyten (%)	Mono- zyten (%)
46	1	-	9	62	17	11
47	4	-	6	54	34	2
48	2	2	8	64	20	4
49	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-

Tab. 26 Teil 2

Tab. 26

Das weiße Blutbild bei 50 Frauen mit primärem Gallenblasenkarzinom.

Fall	Baso- phile (%)	Eosino- phile (%)	Neutrophile stabkernige (%)	segmentierte (%)	Lympho- zyten (%)	Mono- zyten (%)
1	-	1	4	72	22	1
2	1	1	-	66	31	1
3	2	-	8	54	35	1
4	-	-	-	-	-	-
5	-	-	15	67	10	8
6	-	-	1	75	24	-
7	1	2	7	69	14	7
8	-	-	-	-	-	-
9	4	1	9	46	32	8
10	4	9	6	61	99	9
11	-	7	12	48	26	7
12	-	-	2	63	27	8
13	-	1	14	67	15	3

Tab. 27

Das weiße Blutbild bei 13 Männern mit primärem Gallenblasenkarzinom.

Wie die nachfolgende Tabelle 28 deutlich zu machen versucht, beruhen die Leukozytosen vor allem auf einer absoluten Zunahme der neutrophilen Granulozyten. In 11 Fällen ist eine Vermehrung der stabkernigen Granulozyten und in 8 Fällen eine Zunahme der segmentierten Granulozyten festzustellen, während in keinem Blutbild ein Absinken der

neutrophilen Leukozyten unter die Norm zu finden ist.

Bei den anderen weißen Blutzellelementen kann keine einheitliche Verhaltensform angegeben werden, auch wenn das Absinken der eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten das Ansteigen derselben zahlenmäßig übertrifft.

Abweichung der norma- len Werte	Anzahl bei der Leukozytengesamtzahl je Kubikmillimeter		
	über 8 000	Von 5 500 bis 8 000	unter 5 500
Eosinophile Granulozyten über 4%	3	1	2
Basophile Granulozyten über 2%	3	2	1
Stabkernige Granulozyten über 5%	11	9	3
Segmentierte Granulozyten über 70%	8	-	1
Lymphozyten über 30%	4	5	2
Monozyten über 10%	-	-	1
Eosinophile Granulozyten unter 2%	14	9	7
Neutrophile Granulozyten unter 54%	-	1	-
Lymphozyten unter 20%	10	3	2

Tab. 28

Abweichungen vom normalen Hämogramm bei 63 Karzinomfällen.

Auch bei den Kranken mit einer normalen Leukozytengesamtzahl von 5 500 bis 8 000 zeigen sich im Blutbild Abweichungen von der Norm. Die Zunahme der stabkernigen Granulozyten bei 9 der 14 Krebskranken dieser Gruppe bei einer unveränderten oder - in einem Fall - verminderten Anzahl der segmentierten Granulozyten spricht für eine deutliche Linksverschiebung.

Das weiße Blutbild bei den Krebskranken mit einer Leukopenie unter 5 500 verhält sich indifferent und läßt keine auffallenden Erscheinungen erkennen.

Auf Grund der aus dem eigenen Krankengut gewonnenen Ergebnisse muß festgestellt werden, daß die Ergebnisse der Blutbildanalyse im Einzelfall nur einen bedingten Wert bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung des Gallenblasenkarzinomes haben. Dies ist umso verständlicher, als Veränderungen in der Zusammensetzung des weißen und des roten Blutbildes bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege sehr häufig sind.

4. Diagnosestellung.

Aus dem bisher Gesagten geht eindeutig hervor, daß die von KEHR schon 1913 aufgestellte Behauptung im Wesentlichen ihre Gültigkeit behalten hat. Beim Gallenblasenkarzinom ist auch heute noch die hochgradige Verdachtsdiagnose gleichzusetzen mit einem in der Regel inoperablen Befund, der zugleich den baldigen letalen Ausgang

des Leidens bedeutet. Das Problem einer Frühoperation mit noch guten Chancen einer radikalen Operabilität scheitert an der dürftigen und uncharakteristischen Symptomatik des Frühstadiums.

Die Auswertung der familiären Anamnese ergibt keinen Hinweis für eine erhöhte Krebsdisposition.

Auch die früheren Erkrankungen der Patienten lassen, soweit es sich nicht um ikterische Erscheinungen handelt, keine Möglichkeit einer Verdachtsdiagnose zu.

Ebenso tragen die untersuchten Krebsfälle dazu bei, Erscheinungen, die in der Zeit nach der Menopause der Frau auftreten, mit dem Nachlassen der Sexualhormonbildung nicht in Zusammenhang zu bringen und als solche nicht diagnostisch zu verwerten.

Auch das häufigere Vorkommen des primären Gallenblasenkarzinomes beim weiblichen Geschlecht hat wegen der bei den Frauen überwiegenden Gallenleiden keine diagnostische Bedeutung.

Das Alter der Patienten kann insoweit geringe diagnostische Bedeutung haben, als Beschwerden von seiten der Gallenblase jenseits des 50. Lebensjahres den Verdacht auf einen malignen Tumor fordern.

Die Symptomatik beinhaltet keine für das Gallenblasenkarzinom klassische Erscheinung. Die am häufigsten bei den 63 Karzinomfällen aufgetretenen Symptome, die Gewichtsabnahme, die Inappetenz und die Obstipation können eine

Diagnose ebensowenig herbeiführen, wie das Auftreten von Erbrechen, Aufstoßen, Übelkeit, Sodbrennen und Völlegefühl.

Die Temperaturerhöhung, die bei 6 Patienten anzutreffen ist, ist nicht krebsbedingt, sondern von sekundär-entzündlichen Komplikationen abhängig.

Der Juckreiz ist ebenfalls sekundär und läßt bei bestehender Gelbsucht auf einen Verschlußikterus schließen, ohne auf die primäre Ursache hinzuweisen.

Das vielleicht bedeutendste Symptom ist der Oberbauchschmerz. Wie WEYER und LAUDA betonen, verdient diese Schmerzsensation vor allem dann aufmerksame Beachtung, wenn nach kolikartigen Erscheinungen ein plötzlicher Wechsel zum dumpfen, bohrenden Druckschmerz eintritt.

Aus dieser Angabe ist schon ersichtlich, daß die Schmerzänderung nur bei einer langen Anamnese erfaßt werden kann. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, ist festzustellen, daß nur etwa bei der Hälfte aller Fälle eine rechtzeitige Beurteilung möglich sein kann. Den zweiten Nachteil deckt PORTWICH mit der Feststellung auf, daß die Kranken erst auf Grund der ersten Anzeichen einer beginnenden Krebskachexie den Arzt aufsuchen und nicht wegen eines beobachteten Schmerzwandels. Die meisten Patienten können sich sogar erst auf direktes Befragen hin an eine Schmerzänderung erinnern. In den Krankengeschichten der 63 Fälle ist über eine Wesensänderung des Schmerzes im

Gallenblasenbereich nichts zu finden.

Die Diagnose des primären Gallenblasenkarzinomes durch das Auftreten eines Ikterus ist, wie auf Seite 81 dargelegt, problematisch und im Einzelfall keineswegs beweisend.

Eine Lebervergrößerung ist für das Gallenblasenkarzinom nicht spezifisch.

LAUDA sieht in dem von LUGER beschriebenen Palpationsbefund eine Möglichkeit der Diagnose. Bei Gallenblasenkrebs wird dabei ein 1 bis 2 Finger breites Leberareal von harter, teilweise knotiger Konsistenz oberhalb des Gallenblasenbettes getastet.

Ein weiterer, wenn auch geringer Anhaltspunkt ist das Auftreten der sogenannten VIRCHOW-Drüse. Auch wenn dieser Lymphknoten hinter dem Schlüsselbeinansatz des linken Sternocleidomastoideus nicht nur beim Gallenblasenkarzinom, sondern auch bei malignen Prozessen des Magens, der Lunge, Pleura, Speiseröhre, Leber und des Peritoneums vergrößert sein kann, so zeigt die Drüse zumindest ein Krebsgeschehen an. In einem Fall der 63 Krebskranken ist dieser Befund aufzufinden.

Einen malignen Tumor der Gallenblase zeigt beim weiblichen Geschlecht außerdem das Auftreten einer Nabelmetastase an (LAUDA).

Unterstrichen wird die Schwierigkeit einer einigermaßen rechtzeitigen Diagnose dadurch, daß auch die Laborbefun-

de des Krebses der Gallenblase uncharakteristisch sind. Die Anämie sagt wenig zur Diagnose aus, da sie nicht nur im Frühstadium, sondern auch bei fortgeschrittener Krankheit nur selten vorhanden ist (KRAMER). Da die Tumoranämie nur selten hyperchrom ist, darf bei den 22 Anämiefällen angenommen werden, daß sie nicht nur Folgen des Krebses sind.

Auch die Leukozytose, die bei 46% der Erkrankten zu finden ist, kann durch Krebsgeschehen, aber auch durch Entzündungsvorgänge bedingt sein.

Eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit ist nach KRAMER fast immer vorhanden. Auf der anderen Seite aber weist KRAMER darauf hin, daß die Beschleunigung für das primäre Gallenblasenkarzinom nicht spezifisch ist, sondern daß auch eine normale Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen einen Gallenblasenkrebs nicht ausschließt. Auf die Problematik der Leberfunktionsproben und der Serumweißflockungsreaktion wurde ebenfalls schon hingewiesen. Sie sind weder für die Diagnose des fortgeschrittenen Stadiums beweisend, noch kommt ihnen ein Wert bei der Frühdiagnose zu.

Die Elektrophorese bringt für die Diagnose auch nicht die gewünschten Ergebnisse. Bei der Verminderung der Albumine und der Vermehrung der Alpha₂-Globuline, sowie der Alpha₁-, Beta- und Gamma-Globuline ist auch an entzündliche Veränderungen und an sekundäre oder selbstän-

dige, gleichzeitig bestehende Leberschäden zu denken. Eine Cholezystographie kann unter Umständen zur diagnostischen Klärung einen Beitrag liefern, besonders bei einer Kombination mit einer Tomographie der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge. Nach KRAMER kann auf diese Weise in einzelnen Fällen eine Frühdiagnose gestellt werden, wenn sich in einer kontrastgefüllten Gallenblase ein unverschieblicher wandständiger Defekt findet.

Die Laparoskopie kann im Einzelfall einen derben, weißlichen Tumor sichtbar werden lassen.

Als eine Steigerung dieser letztgenannten diagnostischen Möglichkeit ist die laparoskopische Cholezystographie anzusehen. WEYER hält diese Methode besonders zur Erkennung eines Funduskarzinoms geeignet.

Ebenso ist, wie auf Seite 82 erwähnt, im Falle eines Ikterus, der eine Kontrastuntersuchung ausschließt, die transhepatische Cholangiographie zur Diagnose der extrahepatischen Cholestase zu erwähnen.

Von Fall zu Fall kann eine Magen-Darm-Passage eine Klärung bringen : In fortgeschrittenen Fällen kommt es zu Impressionen an den Nachbarorganen im Sinne des Pelotten-Effektes. Die Untersuchungen von DOMBROWSKI haben ergeben, daß das fortgeschrittene Gallenblasenkarzinom am ehesten Veränderungen am Bulbus und oberen Duodenalknie bewirkt.

Aus dem bisher Gesagten ist festzustellen, daß die Möglichkeit einer Frühdiagnose überhaupt nicht gegeben ist. Auch in den fortgeschrittenen Fällen kann von Fall zu Fall nur hochgradiger Verdacht auf ein Malignom des Organs erhoben werden. Die absolut sichere Klärung dieser fortgeschrittenen Stadien bleibt der Probelaparotomie vorbehalten.

5. Therapiemöglichkeit und Lebenserwartung.

Unter allen im Bauchraum vorkommenden Karzinomen nimmt das Gallenblasenmalignom eine denkbar ungünstige Stellung ein, nicht nur wegen der schon erwähnten diagnostischen Schwierigkeiten, sondern auch wegen der sehr erheblichen Verkürzung der Lebenserwartung und der außerordentlich begrenzten Heilungsaussichten. Dies erhellt auch das Krankengut.

Bei den 63 Karzinomkranken sind in den Krankengeschichten 44 Todesfälle registriert, 43 davon noch während des Krankenhausaufenthaltes. Die übrigen 19 Patienten sind - meist auf eigenen Wunsch - entlassen und dem Hausarzt überwiesen worden. An 9 dieser Patienten konnte noch eine Operation vorgenommen werden, während 6 mit einem inoperablen Gallenblasenkarzinom entlassen werden mußten. Auch wenn über die Überlebenszeit dieser Krebskranken nichts bekannt ist, so sprechen doch die Entlassungsbeurteile für eine nur noch geringe Lebenserwartung. Die Ver-

teilung der 44 Todesfälle auf die Zeit nach der Krankenhausaufnahme gibt die Tabelle 30 an. Allein 79,5% dieser

	Gesamtzahl	davon gestorben
Patienten mit Gallenblasen- karzinom	63	44
Operierte Krebskranke	30	21
Patienten mit inoperablem Gallenblasen- karzinom	27	21
Nicht operierte Patienten	6	2

Tab. 29
Todesfälle bei 63 Karzinomträgern.

44 Krebsfälle sind innerhalb von 3 Monaten an den Folgen des Karzinoms gestorben. 42 Patienten überlebten die 1-Jahresgrenze nicht.

Exitus nach der Krankenhausaufnahme	Anzahl	
bis 3 Monate	35	(79,54%)
bis 6 Monate	5	(11,36%)
bis 9 Monate	-	-
bis 12 Monate	2	(4,54%)
20 Monate	1	
30 Monate	1	
	44	

Tab. 30
Die Überlebenszeit bei 44 Krebsfällen.

Zwei Patienten stellen in diesem Rahmen Ausnahmefälle

dar. Eine 60-jährige Patientin starb nach der zweiten Krankenhauseinweisung, 20 Monate nach der ersten Einweisung an den Folgen eines Rezidivs. Die Überlebenszeit einer 59-jährigen Frau betrug 2 1/2 Jahre.

Diese letzten Fälle verdanken den relativen Erfolg einer noch einigermaßen rechtzeitigen und radikal durchführbaren Operation. Die operative Behandlung ist es auch allein, die therapeutisch in Betracht kommt, sofern nicht bereits eine Inoperabilität vorliegt. Unter den 57 opera-

Exitus nach der Operation bzw. nach dem Operationsversuch	Zahl der operierten Patienten	Zahl der Patienten mit inoperablem Krebs	Gesamtzahl
bis 1 Woche	6	6	12
bis 1 Monat	3	6	12
bis 2 Monate	3	4	7
bis 3 Monate	1	3	44
bis 4 Monate	2	-	2
bis 5 Monate	-	2	2
20 Monate	1	-	1
20 Monate	1	-	1
30 Monate	1	-	1

Tab. 31

Die Überlebenszeit bei den operativ behandelten Karzinomfällen.

tiv angegangenen Karzinomfällen waren bereits 27 inoperable Gallenblasentumore anzutreffen. Nur bei 30 Patienten konnte noch ein operativer Eingriff vorgenommen werden. Allerdings ist auch durch die Operation keine entscheidende Besserung der Lebenserwartung erreicht worden, ausgenommen bei den zwei bereits erwähnten Fällen.

Die durchschnittliche Überlebensdauer dieser 30 operierten Patienten kann mit 4,1 Monaten angegeben werden. Auch die von LICHTMAN mit 4,4 Monaten und von KOLLWITZ mit 2,4 Monaten ermittelten durchschnittlichen Überlebenszeiten zeigen diese geringe Zeitspanne. Lediglich in der Veröffentlichung von REIFFERSCHIED ist eine Angabe von 11,3 Monaten zu finden.

Dauerheilungen hängen von dem Stadium des Krebses ab, das bei der Operation angetroffen wird. Sie sind sehr selten und werden nur in einzelnen Fällen beschrieben.

Somit beschränkt sich auf Grund der Tatsache, daß beim Gallenblasenkarzinom eine operative Behandlung meist keine Heilung und nennenswerte Lebensverlängerung mehr herbeiführen kann, die einzige Therapie auf prophylaktische Maßnahmen, und zwar nicht im konservativen Sinne, sondern durch operative Entfernung des Organes, in dem sich vielleicht später einmal ein Malignom entwickeln könnte.

6. Die Operation als prophylaktische Maßnahme.

Diese Forderung HYDEN^as wirft die Fragen auf, welcher krankhafte Zustand der Gallenblase eine mögliche Krebsentwicklung anzeigt und wann eine Indikationsstellung zur prophylaktischen Operation gegeben ist.

Wie die anfänglichen Erläuterungen ergeben haben, können alle chronisch-entzündlichen Prozesse der Gallenbla-

se und die entzündliche Cholelithiasis warnende Zeichen eines Krebsgeschehens sein. Solange eine Steingallenblase aber noch keine Erscheinungen macht und röntgenologisch eine normale Funktion vorhanden ist, kann mit einem Eingriff abgewartet werden. Notwendig aber ist eine laufende Überwachung.

Sobald Beschwerden auftreten und ein chronisch-entzündliches Geschehen auch durch den röntgenologisch nachweisbaren Funktionsausfall erwiesen ist, muß die Operation auch wegen der später von Fall zu Fall möglichen malignen Entartung gefordert werden. Speziell im höheren Krebsgefährdeten Alter darf keine Zeit mehr verloren werden. Bei dieser Indikationsstellung ist berücksichtigt, daß eine auf diese Weise veränderte Gallenblase eine echte Präkanzerose darstellen kann (ARIANOFF, BARBOSA, COWLEY, GIESELER, GLENN, HYDEN).

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß sich in den meisten Fällen die Indikation zur Operation auch aus anderen Gründen anbietet (zunehmende Beschwerden, drohendes Empyem, Perforation, Beteiligung des Gallengangsystems und des Pankreas, Leberschädigung).

In früherer Zeit war man mit der prophylaktisch operativen Entfernung der Steingallenblase sowohl internerseits, wie noch mehr chirurgischerseits sehr zurückhaltend. Diese Einstellung hat sich in den letzten 10 bis 15 Jahren aus oben erwähnten Gründen zugunsten der Frühoperation

geändert, nicht zuletzt nur deshalb, weil die Entfernung einer unkomplizierten Steingallenblase bei einem sonst organgesunden, nicht zu alten Menschen durch die Fortschritte bezüglich der Operationstechnik und Anästhesie mit einem Risiko belastet ist, das an großen Kliniken nicht viel über 1% liegt.

Einen weiteren Einwand gegen die Frühoperation stellt nach Meinung vieler Internisten und verantwortungsbewußter Chirurgen das sogenannte Postcholezystektomie-Syndrom dar. Angaben über die Häufigkeit von Restbeschwerden nach Gallenblasenoperationen finden sich in der Literatur der Fünfziger Jahre in einem erstmals hohen Prozentsatz (STEPHAN 30,8%, BLOCK 31%, HOFFMANN 34,6%, GENSCHER 17,4%, ZANDER 29%, HYDEN 30,94%).

In letzter Zeit hat sich die diesbezügliche Auffassung doch wesentlich geändert. Unter der selbstverständlichen Voraussetzung, daß der cholezystektomierte Kranke noch mehrere Monate nach dem Eingriff entsprechende Diät einhält und auch sonst in vernünftiger Form lebt, sowie nach Möglichkeit überdurchschnittliche körperliche und nervliche Belastung vermeidet, lassen sich postoperative Nachbeschwerden in sehr erheblichem Maße reduzieren.

Es wäre sonst unverständlich, daß heute viele namhafte Internisten und Gastroenterologen der Frühoperation zustimmen. Sie begründen diesen Rat mit dem Hinweis darauf,

daß die speziell in der 2. Lebenshälfte zunehmend häufiger werdenden Komplikationen einer Cholezystopathie vermieden werden und zugleich auf diesem einzig möglichen Weg auch eine wirksame Prophylaxe bezüglich des Gallenblasenmalignomes durchführbar ist.

In diesem Zusammenhang muß ergänzend noch hingewiesen werden auf die relativ hohe Mortalität, mit der die Alterschirurgie belastet ist. Falls durch zunehmende Komplikationen Eingriffe bei Gallenblasenkranken zwischen dem 60. und dem 70. Lebensjahr oder darüber hinaus notwendig werden und mitunter als Noteingriffe im Zustand der Komplikation (Empyem, Ikterus, Perforation) durchzuführen sind, erhöht sich nachweislich das Risiko des Eingriffes um das 10-Fache. Auch diese Überlegungen haben wesentlich dazu beigetragen, daß in zunehmendem Masse der Frühoperation das Wort geredet wird.

Diese allgemeine Änderung der Auffassung deckt sich in vollem Umfang mit der Einstellung unserer Klinik zu diesem Fragenkomplex.

Das primäre Gallenblasenkarzinom - Zusammenfassung.

Während der Jahre 1950 bis 1966 wurden in der Chirurgischen Abteilung der Krankenanstalt des Dritten Ordens 3 180 Kranke mit Cholezystopathien behandelt. In 2 382 Fällen war Operation nötig. In diesem Operationsgut befanden sich 14 Karzinome des Gallenganges und 63 gesicherte Fälle eines primären Gallenblasenkarzinomes.

Unter der Berücksichtigung der realisierenden und determinierenden Faktoren der Krebsentwicklung ist die chronisch-entzündete Gallenblase, bei einer gleichzeitig vorhandenen endogenen Geschwulstanlage als eine fakultative Präkanzerose anzusehen. Gallensteine haben dabei keine direkte kausale Bedeutung. Sie sind vielmehr Ausdruck des zentralen Faktors der Krebsentstehung, nämlich der Dyscholie.

Im Rahmen der Altersdisposition läßt sich eine erhöhte Krebsgefahr zwischen dem 56. und dem 63. Lebensjahr nachweisen.

Bei der Geschlechtsverteilung ergibt sich ein Frauen-Männer-Verhältnis von 3,85 : 1.

Ein Beweis für eine Erbbedingtheit kann nicht gefunden werden.

Die histologische Untersuchung von 29 Fällen ergibt eine Unterteilung in 17 Adenokarzinome, 3 solide Karzinome, 2 Plattenepithelskarzinome und 7 Mischformen.

In 57 Fällen ist bereits eine sichtbare Metastasenbildung festzustellen; Bei 73% ist dabei die Leber mitbetroffen.

Im klinischen Teil wird noch einmal eine genaue Auswertung der familiären Anamnese vorgenommen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine erbliche Krebsbelastung.

Bezüglich früher überstandenen anderen Erkrankungen konnte kein Zusammenhang mit der Entstehung des Gallenblasenmalignoms nachgewiesen werden.

Bei 50 der 63 Krebsfälle handelt es sich um Frauen. Das Durchschnittsalter dieser Frauen beträgt bei der Krankenhausaufnahme 61,5 Jahre und beim Auftreten der ersten Beschwerden 59,5 Jahre. Für das männliche Geschlecht lassen sich Durchschnittsalter von 67,0 Jahren und 64,3 Jahren errechnen.

Die häufigsten ersten Beschwerden sind Koliken, Oberbauchschmerzen und Ikterus

Als Kardinalsymptome können Gewichtsabnahme, Inappetenz und Obstipation angegeben werden. Frühsymptome sind nicht zu entdecken. Auch die Schmerzsensationen sind zu vieltypig, um als Charakteristikum des Gallenblasenkarzinoms angesehen zu werden.

Die auffallendsten Befunde sind Lebervergrößerung, Ikterus und Tumor im Gallenblasenbereich.

Bei 42,8% der Patienten ist eine Anämie und bei 46% eine Leukozytose nachzuweisen. Die Leukozytose beruht in den

meisten Fällen auf einer Zunahme der neutrophilen Granulozyten.

Weder die Vorgeschichte, noch der klinische Befund, sowie Labor- und Röntgen-Untersuchung, ermöglichen die Frühdiagnose des primären Gallenblasenkarzinomes. Eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose kann erst im fortgeschrittenen Krebsstadium gestellt werden.

Die Lebenserwartung ist sehr kurz und beträgt im Durchschnitt nur 4,1 Monate.

Die Operation als die wirkungsvollste therapeutische Maßnahme, ist in den allermeisten Fällen im fortgeschrittenen Stadium zur Erfolglosigkeit verurteilt.

Die prophylaktische Frühoperation erscheint der einzig sinnvolle Weg, das inoperable Spätstadium dieser Erkrankung zu vermeiden. Sie ist indiziert bei jeder chronisch-entzündlichen Erkrankung der Gallenblase mit röntgenologisch nachgewiesenem Funktionsausfall, wobei der Steinbefall als solcher keine entscheidende Rolle spielt. Der Frühoperation kann mit umso größerer Berechtigung das Wort geredet werden, als die Risikoquoten einer unkomplizierten Operation durch die Fortschritte der Operationstechnik und der Anästhesie im Vergleich zu früheren Jahren ganz entscheidend gesenkt werden konnten.

LITERATURVERZEICHNIS

- ANDREJEVIĆ, M.; KOROLIJA, P.; STANKOVIĆ, S.: Contribution
au tableau clinique du carcinome de la vésicule biliaire.
Srpski Arh. celok. Lek. 90,
229 - 235 (1962)
- ARIANOFF, A.: Considération sur le cancer de la vésicule
biliaire.
Acta chir. belg. et Acta anaesth. belg., 50,
186 - 195 (1951)
- ARMAZ - CRUZ, R.: Zit. nach KRAMER
- ARMINSKI, Th.C.: Primary carcinoma of the gallbladder. A
collective review with the addition of twenty-five
cases from the Grace-Hospital, Detroit, Michigan.
Cancer (N.Y.), 2,
379 - 398 (1949)
- ARNER, O.; v.SCHREEB, T.: Carcinoma of the gallbladder.
Acti chir. scand., 116,
477 - 483 (1959)
- ASCHOFF, L.; BACMEISTER, A.: Die Cholelithiasis
G. Fischer, Jena (1909)
- BACMEISTER, A.; ASCHOFF, L.: Die Cholelithiasis
G. Fischer, Jena (1909)
- BAISTROCCHI, J.; VIALE, A.: Cancer primitivo de vesicula
biliar.
J. int. Coll. Surg., 35,
796 - 800 (1961)
- BARBOSA, E.; RATE, R.: Primary cholecystic carcinoma :
a vanishing entity.
J. int. Coll. Surg., 40,
429 - 432 (1963)
- BARBOSA, E.; RATE, R.: Primary carcinoma of the gallbladder.
A study of ten cases.
J. int. Coll. Surg., 29,
281 - 287 (1958)
- BAUER, K.H.: Das Krebsproblem
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1949)

- BAUMGARTNER,: Zit. nach PORTWICH
- BECKER, Th.: Zur Kausalität der bösartigen Gallenwegsge-
schwülste.
Bruns`Beitr. klin. Chir., 198,
284 - 296 (1959)
- BERNHARD, F.: Zit. nach WEYER
- BIERLING, A.: Zit. nach KRAMER
- BLOCK, W.: Mißerfolge und Beschwerden nach Gallenstein-
operationen.
Ferdinand Enke, Stuttgart (1956)
- BÖTTIGER, W.F.: Die Frage der Beziehung zwischen der Chole-
lithiasis und dem primären Krebs der Gallenblase.
Langenbecks Arch. klin. Chir., 194,
146 - 152 (1938)
- BOSSART, P.; PATTERSON, A.; ZINTEL, H.: Carcinoma of the
gallbladder. A report of seventy-six cases. Symposium.
Amer. J. Surg., 103,
366 - 369 (1962)
- BÜCHNER, F.: Allgemeine Pathologie
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1956)
- BÜCHNER, F.: Spezielle Pathologie
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1955)
- BÜRGER, M.: Pathologische Physiologie
Georg Thieme, Leipzig (1958)
- BURDETTE, W.J.: Carcinoma of the gallbladder
Ann. Surg., 145,
832 - 847 (1957)
- CHATGIDAKIS,: Zit. nach BECKER
- CIARDIELLO, A.; CIOFFI, F.: Sui rapporti fra colecistite
calcolosa e cancro della cistifellea.
Rass. int. Clin. Ter., 42,
475 - 482 (1962)
- CILINGIROGLU, H.; GIESELER, H.; SCHILLING, H.: Über das
primäre Karzinom der Gallenblase und der extrahepa-
tischen Gallenwege.
Münch. med. Wschr., 107,
1152 - 1159 (1965)

COURVOISIER, L.G.: Zit. nach SCHNEIDERBAUR

COWLEY, L.; WOOD, V.: Carcinoma developing in a remnant
of the gallbladder.
Ann. Surg., 159,
465 - 468 (1964)

CURRIE, D.J.: The etiology and pathogenesis of cholecystitis.
An experimental study.
Canad. J. Surg., 4,
574 - 586 (1961)

DENCK, H.: Zur Frage der Operabilität maligner Gallengangs-
geschwülste.
Klin. Med. (Wien), 17,
234 - 239 (1962)

DENNIG, H.: Krankheiten der Gallenwege.
Lehrbuch der Inneren Medizin, Band II,
Georg Thieme, Stuttgart (1964)

DERJUGINA, A.V.: The result of treatment of the gallbladder
cancer.
Vestn. Chir. (Mosk.), 93, Nr. 12,
32 - 35 (1964)

DIAZ, S.J.: Cancer primitif de la vésicule biliaire.
J. Chir. (Paris), 85,
447 - 464 (1963)

DICK,: Zit. nach SCHNEIDERBAUR

DIETRICH, A.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie.
Hirzel, Leipzig (1938)

DIFFENBAUGH, W.; STROHL, E.: Carcinoma of the gallbladder
Arch. Surg., 70,
772 - 781 (1955)

Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage

DOMBROWSKI, H.: Zur Röntgendiagnostik des Gallenblasen-
carcinoms.
Gastroenterologia (Basel), 96,
246 - 259 (1961)

DONHAUSER, J.: Primary carcinoma of the gallbladder. An
analysis of fifty-two cases.
A.M.A. Arch. Surg., 77,
918 - 924 (1958)

- FAHIM, R.; McDONALD, J.; RICHARDS, J.; FERRIS, D.: Carcinoma of the gallbladder. A study of its modes of spread.
Ann. Surg., 156,
114 - 124 (1962)
- FORTNER, J.: Carcinoma of the gallbladder, the experimental induction of primary.
Cancer (Philadelphia), 8,
689 - 700 (1955)
- FRERICHS,: Zit. nach GRADISCHNIG
- GENSCHER, W.: Zit. nach NEIDECK
- GIESELER, H.; SCHILLING, H.; CILINGIROGLU, H.: Über das primäre Karzinom der Gallenblase und der extrahepatischen Gallenwege.
Münch. med. Wschr., 107,
1152 - 1159 (1965)
- GLENN, F.; HAYS, D.: The scope of radical surgery in the treatment of malignant tumors of the extrahepatic biliary tract.
Surg. etc., 99,
529 - 541 (1954)
- GLENN, F.; HILL jr., H.: Extrahepatic biliary-tract cancer
Cancer (Philadelphia), 8,
1218 - 1225 (1955)
- GLENN, F.; THORBJARNARSON, B.: Carcinoma of the gallbladder
Cancer (Philadelphia), 12,
1009 - 1015 (1959)
- GOHRBANDT, E.: Die Gallensteinblase. Ursachen der Steinbildung.
Z. ärztl. Fortbild. (West-Berl.), 53,
979 - 985 (1964)
- GOLDENBERG, I.: Carcinoma of the biliary tract.
Amer. J. Surg., 86,
292 - 300 (1953)
- GRADISCHNIG, R.: Über das primäre Gallenblasenkarzinom.
Wien. med. Wschr., 109,
944 - 946 (1959)
- di GRAZIA, G.; TAUTUCCI, M.: Il carcinoma primitivo della colecisti. A proposito di sette osservazioni personali.
Ann. ital. Chir., 38,
782 - 799 (1961)

HABERFELD,: Zit. nach SCHNEIDERBAUR

HAMPERL, H.: Gallenblase und Gallenwege.
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologi-
schen Anatomie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1965)

HANSEMAN,,: Zit. nach GRADISCHNIG

HASLHOFER, L.: Zit. nach SCHNEIDERBAUR

HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Georg Thieme, Stuttgart (1966)

HOFFMANN, V.: Beschwerden nach Gallensteinoperationen.
Münch. med. Wschr., 97,
1 - 4, 15, 40 - 43, 71 - 74 (1955)

HORWITZ, A.; ROSENSWEIG, J.: Carcinoma of the gallbladder;
a real hazard. Summary of twenty cases.
J. Amer. med. Ass., 173,
234 - 236 (1960)

HOWARD, M.: Carcinoma of the gallbladder and bile ducts.
Amer. J. Surg., 84,
408 - 414 (1952)

HYDEN, H.: Über die Frequenz des Gallenblasenkarzinoms.
Zbl. Chir., 75,
674 - 685 (1950)

JESSEPH, J.; WHITE, Th.; HARKINS, H.: Carcinoma of the
gallbladder. A report of twenty-four cases.
West. J. Surg. etc., 63,
746 - 749 (1955)

JONES, C.: Carcinoma of the gallbladder. A clinical and
pathologic analysis of fifty cases.
Ann. Surg., 132,
110 - 120 (1950)

JUDD,: Zit. nach PORTWICH

KAUFMANN, E.; STAEMMER, M.: Lehrbuch der speziellen patho-
logischen Anatomie.
Walter de Gruyter, Berlin (1958)

KAZAMA,: Zit. nach SCHNEIDERBAUR

KEHR, H.: Die Praxis der Gallenwegschirurgie.
Lehmann, München (1913)

KLEBS,: Zit. nach SCHNEIDERBAUR

KOISS, G.; NYIRI, J.: Über das primäre Gallenblasenkarzinom
Zbl. Chir., 82,
935 - 942 (1957)

KOLLWITZ, A.: Zit. nach KRAMER

KONJETZNY, G.: Zit. nach SCHNEIDERBAUR

KRAMER, A.: Das Gallenblasenkarzinom.
Münch. med. Wschr., 102,
2082 - 2087 (1960)

KRAMER, A.: Klinik des Gallenblasenkarzinoms
Internist. Prax., 3,
239 - 243 (1963)

KUNZ, H.: Beschwerden nach Cholecystektomie.
Wien. med. Wschr., 106,
882 - 884 (1956)

LAUDA, E.: Die Differentialdiagnose der Tumoren der Leber-
und der Gallenwege.
Med. Klin., 25,
829 - 833 (1952)

LAUDA, E.: Lehrbuch der Inneren Medizin
Springer, Wien (1951)

LEITCH, A.: Zit. nach SCHNEIDERBAUR

LETTERER, E.: Allgemeine Pathologie
Georg Thieme, Stuttgart (1959)

LHOTKA, E.; SCHNEIDERBAUR, A.: Das Gallenblasenkarzinom
Wien. med. Wschr., 111,
331 - 336 (1961)

LICHTMAN, S.: Diseases of the liver, gallbladder and bile
ducts.
(1953)

LINZENMEIER, G.: Zur Histologie und Pathogenese des Gal-
lensteinleidens.
Frankf. Z. Path., 63,
562 - 572 (1952)

LOTZIN, R.: Zit. nach SCHNEIDERBAUR

MARCHAND, F.: Zit. nach SCHNEIDERBAUR

- MARSHALL, S.; O'DONNELL, B.: Primary carcinoma of the gallbladder.
Amer. Surg., 23,
1040 - 1046 (1957)
- MCCURDY, R.; SAWYER, K.: Cancer of the gallbladder: a report of twelve cases.
Amer. Surg., 21,
447 - 452 (1955)
- MÜLLER - SEIFERT: Taschenbuch der medizinischen-klinischen Diagnostik.
J.F. Bergmann, München (1962)
- NAUNYN, B.: Versuch einer Übersicht und Ordnung der Gallensteine des Menschen.
G. Fischer, Jena (1924)
- NAUNYN, B.: Die Klinik der Cholelithiasis.
G. Fischer, Jena (1892)
- NEIBLING, H.; DOCKERTY, M.; WAUGH, J.: Carcinoma of the extrahepatic bile ducts.
Surg. etc., 89,
429 - 438 (1949)
- NEIDECK, J.; HARTIG, W.: Bericht über 927 operative Eingriffe an den Gallenwegen an einem mittleren Krankenhaus.
Zbl. Chir., 87,
2085 - 2096 (1962)
- PORTWICH, F.; STÖSSEL, H.: Zur Klinik der Gallenblasen- und Gallengangcarcinome.
Ärztl. Wschr., 10,
1165 - 1168 (1955)
- RATHKE, L.: Leber und Gallenwege
Lehrbuch der Chirurgie, Hellner, Nissen, Vossschulte
Georg Thieme, Stuttgart (1964)
- REIFFERSCHIED, M.: Das Karzinom der extrahepatischen Gallenwege. Seine Ätiologie, Therapie und Prognose unter neueren Gesichtspunkten.
Münch. med. Wschr., 101,
272 - 275 (1959)
- REIFFERSCHIED, M.: Chirurgie der Leber
Georg Thieme, Stuttgart (1957)
- RIEDEL, B.G.: Zit. nach GIESELER

- RIVKIN, L.: Carcinoma of gallbladder. Report of fifty-two cases and resume of the literature.
Arch. Surg., 70,
128 - 135 (1955)
- RUSSELL, Ph.; BROWN, Ch.: Primary carcinoma of the gallbladder. Report of twenty-nine cases.
Ann. Surg., 132,
121 - 128 (1950)
- SAWYER, C.: Primary carcinoma of the gallbladder.
Amer. J. Surg., 91,
99 - 105 (1956)
- SCHIFF,: Zit. nach KRAMER
- SCHILLING, H.; GIESELER, H.; CILINGIROGLU, H.: Über das primäre Karzinom der Gallenblase und der extrahepatischen Gallenwege.
Münch. med. Wschr., 107,
1152 - 1159 (1965)
- SCHNEIDERBAUR, A.; LHOTKA, E.: Das Gallenblasenkarzinom.
Wien. med. Wschr., 111,
331 - 336 (1961)
- SCHÖNBAUER,: Zit. nach NEIDECK
- SHERLOCK, S.: Diseases of the liver and biliary-system.
Blackwell Scientific Publications, Oxford (1955)
- SIEGERT, F.: Zit. nach SCHNEIDERBAUR
- SIMON, E.: Zit. nach SCHNEIDERBAUR
- STEEPER, J.: Tumors of the extrahepatic biliary tract.
J. Internat. Coll. Surg., 24,
180 - 191 (1955)
- STEINER, P.E.: Zit. nach SCHNEIDERBAUR
- STEPHAN, H.J.: Heilungsaussichten und Restbeschwerden nach Cholecystektomie.
Dtsch. med. J., 6,
680 - 685 (1955)
- STÖSSEL, H.; PORTWICH, F.: Zur Klinik der Gallenblasen- und Gallengangcarcinome.
Ärztl. Wschr., 10,
1165 - 1168 (1955)
- STOLL,: Zit. nach PORTWICH

- STROHL, E.; DIFFENBAUGH, W.: Carcinoma of the gallbladder,
Arch. Surg., 70,
772 - 781 (1955)
- THORBJARNARSON, B.; GLENN, F.: Carcinoma of the gallbladder
Cancer (Philadelphia), 12,
1009 - 1015 (1959)
- THORBJARNARSON, B.: Carcinoma of the gallbladder and acute
cholecystitis.
Ann. Surg., 151,
241 - 244 (1960)
- WALTHER, H.E.: Krebsmetastasen.
Schwabe, Basel (1948)
- WASSNER, V.: Zit. nach SCHNEIDERBAUR
- WEYER, A.G.: Das Gallenblasenkarzinom und seine Früher-
kennung.
Münch. med. Wschr., 96,
370 - 373 (1954)
- WILLIGK,: Zit. nach SCHNEIDERBAUR
- ZANDER,: Zit. nach STEPHAN
- ZENKER, H.: Zit. nach SCHNEIDERBAUR

Herrn Chefarzt Dr. A. Weidinger

danke ich für die Überlassung des Themas

und für die hilfreiche Beratung bei der Verfassung
der Arbeit.

Lebenslauf

Am 6. Januar 1943 wurde ich als Sohn der Eheleute Josef Weber und Anny Weber, geb. Franz in Würzburg geboren.

Nach vier Klassen Volksschule in Aschaffenburg, Nürnberg und München trat ich 1953 in das Humanistische Ludwigs-gymnasium ein. An der gleichen Anstalt absolvierte ich nach neun Klassen im Jahre 1962.

Im gleichen Jahr begann ich das Medizin-Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im Oktober 1963 und im April 1965 habe ich die Naturwissenschaftliche und die Ärztliche Vorprüfungen bestanden.

Nach dem Tode meines Vaters und meiner Mutter habe ich im Juli 1968 geheiratet.

Nach bestandenem Staatsexamen und der Erlangung der Doktorwürde und nach der Beendigung der Pflicht-Assistentenzeit möchte ich einen Facharzt in der Medizin anstreben.

Gebhard Weber

